

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral
en España. Eficacia clínica y virológica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Juncal Pérez-Somarriba Moreno

DIRECTORES

**Vicente Estrada Pérez
Santiago Moreno Guillén
Sergio Serrano Villar**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN DEL
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ESPAÑA.
EFICACIA CLÍNICA Y VIROLÓGICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Juncal Pérez-Somarriba Moreno

Bajo la dirección de los doctores

Vicente Estrada Pérez
Santiago Moreno Guillén
Sergio Serrano Villar

Madrid, 2015

A JOAQUÍN
A MARTA

*“Empieza por hacer lo necesario, luego lo que es posible, y de pronto te encontrarás
haciendo lo imposible”*

AGRADECIMIENTOS

Sólo es posible llevar adelante un trabajo como este, en el que es tan necesario invertir horas y esfuerzo a todos los niveles, si existen personas a tu alrededor que te ayudan te dan su apoyo y te animan en todos los momentos del camino.

En primer lugar quiero agradecer su trabajo a mis directores de tesis.

Gracias a Vicente Estrada, por su apoyo en todo momento, por su disponibilidad y amabilidad, por transmitir confianza en el trabajo y tranquilidad hasta el final.

Gracias a Santiago Moreno, por su entusiasmo, por su apoyo y su inspiración, por su optimismo y su sabiduría, que han sido fundamentales en este trabajo. Gracias por tu cercanía y por tu capacidad para orientarnos en los momentos de mayor dificultad.

Gracias a Sergio Serrano, sin cuya ayuda no habría sido posible este trabajo. Por transmitirme su entusiasmo por la investigación, por ver siempre en las dificultades espacios de posibilidad, por creer siempre que nuestro trabajo podría finalizarse con éxito. Gracias por tu plena dedicación a la tesis, por tu paciencia, por tu buen humor en todo momento y por hacer siempre fácil lo difícil.

Gracias a todos los profesores que me han enseñado medicina, tanto en la facultad de como durante la residencia. Al Profesor Orejas, al doctor Santillana, a la doctora Fraga, al doctor Vila Costa y otros muchos que me enseñaron durante la residencia la medicina como arte, estudio y trabajo. Gracias a los profesores que me han acercado la pasión por las enfermedades infecciosas, como el doctor Mensa, el doctor Soriano, el doctor Martínez o el doctor Miró. Gracias a los compañeros y amigos de la residencia y del Hospital Severo Ochoa, con los que hemos compartido entre guardias y trabajos, ciencia y amistad.

Gracias a mi padre, mi gran maestro, en la medicina y en la vida, que me inculcó la vocación por la medicina desde muy pequeña, que me ha enseñado a cuidar a los pacientes, que ha sido mi mayor y mi mejor ejemplo como persona y como médico. Gracias por tu sensibilidad, tu enorme humanidad y tu delicadeza en el cuidado y acompañamiento de los enfermos.

Gracias a mi familia, a mi madre, con su ánimo, bondad y apoyo constante, por ESTAR SIEMPRE, gracias a mis hermanos, especialmente a Marta mi hermana, mi cómplice en la vida y en la vocación por la medicina.

Gracias finalmente a Joaquín, mi apoyo más firme, mi compañero de viaje, por todo tu esfuerzo en este camino para que yo pudiera dedicarme al trabajo, sin condiciones, por ayudarme cada uno de los días, por tu cariño incondicional, por tu buen humor, y por creer siempre en mí.

Gracias a Martita, que con tan solo un añito nos llena de felicidad a todos los que la rodeamos, por las horas robadas de dedicación, por iluminar cada día.

Y por supuesto gracias a todos los pacientes, que son los auténticos protagonistas y llenan de sentido todo nuestro trabajo.

**ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN
DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN ESPAÑA.
EFICACIA CLÍNICA Y VIROLÓGICA**

Juncal Pérez-Somarriba Moreno

**Directores de Tesis: Vicente Estrada Pérez
Santiago Moreno Guillén
Sergio Serrano Villar**

INDICE DE ABREVIATURAS

3TC: Lamivudina
 ABC: Abacavir
 AHA: American Heart Association
 ARN: Ácido ribonucleico
 ATV: Atazanavir
 ATV/r: Atazanavir potenciado con ritonavir
 BID: Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
 CDC: Center for Disease Control and Prevention
 CMV: Citomegalovirus
 COBI: Cobicistat
 CV: Carga viral
 CVP: Carga viral plasmática
 d4T: Estavudina
 ddl: Didanosina
 DE: Desviación estándar
 DRV: Darunavir
 DTG: Dolutegravir
 ECV: Enfermedad cardiovascular
 EFV: Efavirenz
 EMA: European Medicines Agency
 ENF: Enfuvirtida
 ETR: Etravirina
 FAR: Fármacos antirretrovirales
 FG: Filtrado glomerular
 FG: Filtrado glomerular renal
 FPV: Fosamprenavir
 FPV/r: Fosamprenavir potenciado con ritonavir
 FRCV: Factor(es) de riesgo cardiovascular
 FTC: Emtricitabina
 FV: Fracaso virológico
 HR: Hazard ratio
 IC: Intervalo de confianza
 IDV: Indinavir
 IF: Inhibidores de la fusión
 IL -6: Interleukina-6
 INI: Inhibidores de la integrasa
 IP: Inhibidores de la proteasa
 IP/r: Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir
 ITIAN: Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido
 ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos
 ITINN: Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido
 ITS: Infecciones de transmisión sexual
 ITT: Análisis por intención de tratar
 LPV: Lopinavir
 LPV/r: Lopinavir potenciado con ritonavir
 MR: Mutaciones de resistencia
 MVC: Maraviroc
 NFV: Nelfinavir

NVP: Nevirapina
OR: Odds ratio
OT: Análisis en tratamiento observado
P50: Mediana o percentil 50
P75: Percentil 75
PCR: Proteína C reactiva ultrasensible
QD: Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RAL: Raltegravir
RHS: Reacción de hipersensibilidad
RIC: Rango intercuartílico
RIS: Red de investigación en SIDA
RPV: Ritonavir
SIDA: Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
SMART: Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study
SNC: Sistema nervioso central
SQV: Saquinavir
SQV/r: Saquinavir potenciado con ritonavir
TAR: Tratamiento antirretroviral
TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TB: Tuberculosis
TDF: Tenofovir (disoproxil fumarato)
TLOVR: Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica
TPV: Tipranavir
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis C
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
VIH-1: Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2: Virus de inmunodeficiencia humana tipo 2
ZDV, AZT: Zidovudina

INDICE

Resumen	
Summary	
I - INTRODUCCIÓN	9
1. Situación epidemiológica actual	12
2. Evolución histórica de la infección por VIH	13
3. Principios del tratamiento antirretroviral	16
3.1 Generalidades	16
3.2 Patogenia de la infección y ciclo viral. Dianas terapéuticas	17
3.3 Principales fármacos antirretrovirales	19
3.3.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa	19
3.3.1.1 Análogos de los nucleósidos	19
3.3.1.2 No análogos de los nucleósidos	20
3.3.2 Inhibidores de la proteasa	21
3.3.3 Inhibidores de la integrasa	23
3.3.4 Inhibidores de la entrada del VIH	24
3.3.4.1 Antagonistas CCR5	25
3.3.4.2 Inhibidores de la fusión	26
4. Principales estrategias de tratamiento	28
5. Nuevas estrategias y abordajes en el tratamiento	34
5.1 Simplificación del tratamiento antirretroviral	35
5.2 Simplificación a monoterapia y terapias duales	37
5.2.1 Monoterapia	37
5.2.2 Terapias duales	42
II - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	55
III - MATERIAL Y MÉTODOS	57
1. Diseño del estudio	58
2. Población y ámbito del estudio	58
3. Criterios de selección de la muestra	59
4. Periodo de estudio	59
5. Definición de desenlaces analizados y las variables del estudio	59
6. Recogida de datos	60
7. Consideraciones éticas	62
8. Análisis estadístico	63
IV - RESULTADOS	65
1. Descripción de la muestra de CORIS	67
2. Análisis descriptivo de la población analizada	70
3. Análisis descriptivo de las estrategias de simplificación	74
3.1 Pautas de simplificación. Tasa de simplificación	74
3.2 Duración de las estrategias de simplificación	75
3.3 Análisis descriptivo de los pacientes y diferencias en función del uso o no de tratamientos simplificados	75
4. Análisis de eficacia de las estrategias de simplificación	78
4.1 Eficacia virológica	78

4.1.1 Tasa de fracaso virológico	78
4.1.2 Tasa de incidencia de fracaso virológico	78
4.1.3 Curvas de Kaplan-Meier para el desenlace fracaso virológico	79
4.1.4 Modelo de riesgos proporcionales de Cox	80
4.1.5 Regresión de riesgos competitivos	81
4.2 Eficacia clínica	82
4.2.1 Progresión clínica	83
4.2.1.1 Tasa de progresión	83
4.2.1.2 Tasa de incidencia de progresión clínica	84
4.2.1.3 Curvas de Kaplan-Meier para el desenlace progresión clínica	84
4.2.1.4 Modelo de riesgos proporcionales de Cox	85
4.2.1.5 Regresión de riesgos competitivos	86
4.2.2 Mortalidad	87
4.2.2.1 Tasa de mortalidad	87
4.2.2.2 Tasa de incidencia de mortalidad	88
4.2.2.3 Curvas de Kaplan-Meier para el desenlace de mortalidad	88
4.2.2.4 Modelos de riesgos proporcionales de Cox	90
4.3 Desenlace combinado, clínico y virológico	91
4.3.1 Tasa para el desenlace combinado	92
4.3.2 Tasa de incidencia para el desenlace combinado	92
4.3.3 Curvas de Kaplan-Meier para el desenlace combinado	93
4.3.4 Modelo de riesgos proporcionales de Cox	94
V - DISCUSIÓN	96
VI - CONCLUSIONES	108
VII - BIBLIOGRAFÍA	111

RESUMEN

RESUMEN

ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN EN ESPAÑA. EFICACIA CLÍNICA Y VIROLÓGICA.

1- INTRODUCCIÓN:

Actualmente, según el último informe global emitido por Naciones Unidas publicado en 2014, se estima que 36.9 millones de personas se encuentran infectados por el VIH en el año 2013 la mayoría en África subsahariana. Aunque el número de pacientes con acceso al tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) ha aumentado con respecto a años anteriores, sigue siendo uno de los desafíos más importantes para intentar frenar el número de nuevas infecciones así como la supervivencia y calidad de vida de los pacientes infectados.

El tratamiento antirretroviral (TAR) del VIH, gracias a la aparición de la triple terapia ha supuesto uno de los grandes avances de la medicina moderna, ya que ha modificado drásticamente la historia natural de la enfermedad, al permitir mantener la supresión de la replicación viral a largo plazo y recuperar el daño inmunológico secundario a la infección crónica. De tratarse de una enfermedad con un pronóstico vital de meses al inicio de la epidemia, la supervivencia se acerca hoy a la de la población general en los países en los que los pacientes tienen acceso a cuidados sanitarios, cuando el TAR se inicia precozmente. Esto ha transformado la infección en una enfermedad crónica, pero también ha originado una serie de nuevos problemas.

Al tratarse de un tratamiento no curativo, su duración es indefinida y los sujetos infectados por VIH recibirán tratamiento durante décadas. Este hecho plantea numerosas dificultades y retos como la aparición de resistencias a los fármacos antirretrovirales, la toxicidad acumulada al TAR, la adherencia al tratamiento o el elevado coste económico del tratamiento al tratarse de una infección crónica. Los avances en el conocimiento de la patogenia de la infección y la investigación llevada a cabo en estos años han permitido ampliar el arsenal terapéutico frente al virus y plantear diferentes estrategias de abordaje en distintas situaciones, especialmente en pacientes con buen control inmunoviroológico. En los últimos años, se ha planteado la posibilidad de simplificar el TAR a regímenes con menor número de fármacos (biterapias, con dos

fármacos y monoterapias, con un fármaco), que permitirían mejorar la toxicidad del tratamiento, mejorar la adherencia al mismo, preservar familias de fármacos para uso posterior y disminuir el coste de los tratamientos. Los datos de eficacia y seguridad de ensayos clínicos de simplificación en diferentes situaciones han generado optimismo, especialmente en pacientes en los que se simplifica el TAR una vez que se ha alcanzado la supresión virológica. Los diferentes estudios han generado un intenso debate entorno a este tema, con una implantación desigual de esta estrategia en los distintos países y centros.

Por ello, en este trabajo estudiaremos el éxito de las estrategias de simplificación en España, utilizando datos de la cohorte de pacientes con VIH de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS).

2- OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Comparar el efecto de las monoterapias y biterapias basadas en IP potenciado sobre el riesgo de fracaso virológico, complicaciones clínicas graves (definitorias y no definitorias de SIDA), muerte y de un desenlace combinado de los anteriores.

Objetivos secundarios

- Determinar si el uso de biterapias sin IP potenciado influye en el efecto observado de las biterapias sobre el riesgo de fracaso virológico, complicaciones clínicas graves (definitorias y no definitorias de SIDA), muerte y de un desenlace combinado de los anteriores.
- Describir la tasa de simplificación a monoterapias y biterapias en pacientes en supresión virológica a las 48 semanas de TAR.
- Describir las monoterapias y biterapias empleadas en CoRIS.
- Comparar las características de los pacientes en los que se simplifica el TAR respecto a los que se mantienen en tratamiento triple durante todo el seguimiento.

3- MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio retrospectivo observacional realizado en la cohorte de adultos seropositivos de la red española de investigación en SIDA (CoRIS).

La población de estudio está constituida por todos los pacientes incluidos en la cohorte española CoRIS.

CoRIS es una cohorte abierta en el marco de RIS, prospectiva y multicéntrica, de pacientes adultos VIH positivos confirmados, naïves al tratamiento antirretroviral en el momento del reclutamiento y que proceden de centros de atención VIH públicos. CoRIS está asociada a un biobanco (repositorio de muestras biológicas). Incorpora científicos de investigación básica, inmunólogos, virólogos, estadísticos, epidemiólogos y clínicos.

Del total de pacientes incluidos en CoRIS, se seleccionaron aquellos que cumplieron haber estado con TAR triple durante al menos 48 semanas y haber alcanzado la supresión virológica en ese tiempo. Los criterios de exclusión fueron no haber tenido complicaciones SIDA o no SIDA graves previamente al inicio del TAR y el uso de terapias con menos de tres fármacos no basadas en IP potenciado.

El período de estudio abarcaba todo el tiempo de seguimiento en CoRIS, desde 2004 a 2014.

Se recogieron los siguientes datos de cada paciente:

- Fracaso virológico, definido como la aparición de dos cargas virales por encima de 50 copias/ml consecutivas. CV por encima de 50 copias/ml al año de inicio de TAR y cambio de TAR en presencia de CV por encima de 50 copias/ml.
- Progresión clínica: aparición de complicaciones definitorias de SIDA o una complicación no definitoria de SIDA grave (infarto agudo de miocardio, ictus, enfermedad renal avanzada (tasa de filtración glomerular <15 ml/min/1,73m²), cirrosis o neoplasias no definitorias de SIDA)
- Muerte.
- Desenlace combinado: desarrollo de fracaso virológico, progresión clínica o muerte, según las definiciones anteriores.

Se recogió además la siguiente información: sexo, edad, hospital donde el paciente fue incluido en la cohorte, año de entrada en la cohorte, grupo de riesgo para infección por VIH, país de origen, mayor nivel educativo alcanzado a la entrada en la cohorte, enfermedades a la entrada en la cohorte, nadir de CD4, CV, pautas de tratamiento

antirretroviral con fechas de inicio y de finalización, complicaciones defintorias de SIDA y no defintorias de SIDA durante el seguimiento.

Con respecto al TAR, se definió la monoterapia como tratamiento con un IP potenciado, la biterapia se consideró el tratamiento con dos fármacos antirretrovirales siendo uno de ellos un IP potenciado y triple terapia pacientes en tratamiento con tres fármacos antirretrovirales, excluyendo ritonavir.

Del mismo modo, se han identificado los sujetos en los que se simplifica el TAR en algún momento de su seguimiento respecto a los que se mantienen siempre en tratamiento por triple, de acuerdo con las siguientes definiciones:

- Grupo 1: pacientes que en algún momento han sido tratados con monoterapia.
- Grupo 2: pacientes que en algún momento han sido tratados con biterapia pero no con monoterapia.
- Grupo 3: pacientes que han sido tratados con terapia triple durante todo el seguimiento.

Se estudiaron las diferencias entre los tres grupos de pacientes, y se analizaron través de modelos de riesgo proporcionales de Cox crudo y ajustado por los posibles factores de confusión, el efecto de cada una de las terapias sobre el riesgo de desarrollar fracaso virológico, progresión clínica, muerte y una combinación de todos ellos. Para las variables fracaso virológico y progresión clínica se realizó de regresión de riesgos competitivos considerando la muerte como un evento competitivo.

RESULTADOS

La población de la muestra era básicamente varones jóvenes y la vía de adquisición de la infección predominante era la vía de contacto homo /bisexual.

El grupo de pacientes que había simplificado a biterapia era significativamente mayor en edad y tenía unos niveles de linfocitos T CD4+ nadir mas bajos.

Los pacientes que simplificaron a monoterapias o biterapias llevaban más tiempo de seguimiento en CoRIS. En el resto de características sociodemográficas no había diferencias significativas.

La tasa global de pautas de simplificación en CoRIS era de 3,7%, la tasa de pacientes de nuestro estudio que habían simplificado su tratamiento antirretroviral fue del 6,7%.

La mayoría de los pacientes simplificaron a una pauta de IP potenciado en monoterapia (70,6%), siendo DRV/r el IP más utilizado. En el caso de las biterapia, la asociación ATZ/r+3TC fue la más empleada.

Se analizó el riesgo de fracaso virológico en las distintas pautas no observando ningún efecto del tipo de pauta sobre el riesgo para este desenlace. Tanto en el análisis crudo como en el ajustado por los factores de confusión y tampoco cuando se realizó el análisis considerando la muerte como un evento competitivo. Se analizó de la misma manera el análisis del riesgo para el desenlace progresión clínica en función de las distintas pautas y tampoco se observó un mayor riesgo para este desenlace según la pauta. No se encontró tampoco ningún efecto del tipo de pauta sobre el riesgo de muerte.

Se analizó también el riesgo de presentar un desenlace combinado de las variables anteriores (progresión clínica, mortalidad y fracaso virológico) en función del tipo de pauta que tenía el paciente y tampoco se encontró ningún efecto del tipo de pauta en el desarrollo de este desenlace.

Los análisis se repitieron incluyendo en el grupo de pacientes las biterapias excluidas por no tener un IP potenciado y no se observó ningún cambio en los resultados anteriores.

CONCLUSIONES DE NUESTRO TRABAJO

1. En sujetos en tratamiento antirretroviral durante al menos 48 semanas que han alcanzado la supresión virológica, la simplificación del TAR a monoterapias o biterapias basadas en un IP potenciado no modifica el riesgo de fracaso virológico, de progresión clínica (aparición de complicaciones definitorias de SIDA, infarto de miocardio, ictus, cirrosis, enfermedad renal avanzada o neoplasias no definitorias de SIDA), de muerte por cualquier causa, ni de un desenlace combinado definido por el desarrollo de cualquiera de las complicaciones anteriores.
2. El uso de cualquier tipo de biterapia, es decir, incluyendo aquellas sin IP potenciado, no influyó en el riesgo de fracaso virológico, progresión clínica, muerte o desenlace combinado de los anteriores.

3. En CoRIS, las estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral a monoterapias y biterapias basadas en un IP potenciado son frecuentes pero la gran mayoría de los pacientes se mantienen en tratamiento triple indefinidamente. De los pacientes que simplifican, aproximadamente dos tercios lo hacen a monoterapias y un tercio a biterapia.
4. La pauta de monoterapia más empleada en CoRIS fue DRV/r, en más del 50% de los casos , seguida de LPV/r. Entre las biterapias, la más utilizada fue 3TC+ATZ/r, seguida por MVC+DRV/r, ETV+DRV/r, y 3TC+ LPV/r. Por tanto las pautas más empleadas son las más respaldadas en la literatura.
5. Los pacientes en biterapias y monoterapias se caracterizaron por un mayor tiempo de seguimiento en CoRIS que los pacientes en triple terapia.
6. En nuestro trabajo, hemos encontrado que los desenlaces de fracaso virológico, progresión clínica y muerte se asocian a factores ya ampliamente identificados en la literatura como edad, nadir de linfocitos T CD4+, año de inicio de tratamiento antirretroviral o tiempo acumulado de tratamiento.

SUMMARY

SUMMARY

The development of combination antiretroviral treatment (ART) has dramatically impacted on the natural history of the illness. Long-term viral suppression allows the recovery of the immune system, secondarily reducing morbidity and mortality associated with de HIV infection. Today, in countries in which patients have unrestricted access to ART, the life expectancy of HIV-infected is approaching that of the normal population. Chronic HIV infection and its treatment, however, have risen a series of new problems. Current HIV guidelines, recommend combination therapy for initiation treatment and maintenance, but lifelong ART has been associated with several conditions, including adverse effects, the need of optimal treatment adherence, high economical cost, all of which can affect long-term treatment effectiveness. Therefore new strategies of treatment are needed to face these new challenges.

Simplification strategies for patients who have achieved viral suppression have emerged as a potential strategy to attenuate long-term toxicities, ensure adherence, and might preserve future treatment options. Several studies published have been published and generated a vivid debate on the efficacy and safety of simplification strategies. PI boosted ritonavir or a combination of boosted PI and a second drug are potential viable strategies.

Hence, we explored the use, efficacy and safety of simplification strategies in clinical practice. We analyzed the probabilities associated with different therapeutic strategies of virological failure, clinical progression, mortality or a composite event of these outcomes on a 4.322 subjects from the Cohort of the Spanish Reserch Network (CoRIS).

Our objectives were:

- Primary objective:

- To analyze the effect of boosted PI-based monotherapies and bitherapies in the Spanish Cohort of HIV-infected patients on the risk of virological failure, clinical progression, mortality and a composite event of the previous outcomes.

- Secondary objectives:

- To analyze whether the effect of biotherapies differ when considering any regimen including two antiretroviral drugs for the risk of virological failure, clinical progression, mortality or a composite event of these outcomes.
- To describe the overall simplification rate in patients virally suppressed at week 48.
- To analyze the characteristics of simplification therapies in CoRIS.
- To compare the characteristics between patients according to their therapeutic group.

METHODS

In this observational retrospective trial, we analyzed 4.322 subjects from CoRIS. CoRIS is a prospective multicenter cohort of HIV infected adults naive at entry established in 2004 which incorporates basic scientists, virologists, immunologists, clinicians, epidemiologists and statisticians. This database collects demographic and clinical data, HIV transmission category, ART history, prior opportunistic diseases, comorbidities, serologic and immunovirological data and specific data on non-AIDS diseases.

We selected patients aged 18 years or older with HIV infection who had achieved viral suppression at week 48 of triple ART. Exclusion criteria were AIDS or non-AIDS defining diseases previous ART, and therapies without PI boosted. Participants were included between 2004 and 2014.

We analyzed the following outcomes:

- Time to virological failure, defined as HIV RNA >50 copies/mL in two consecutive measurements.
- Time to clinical progression, defined as the development of any AIDS defining condition or any severe non-defining condition
- Time to all-cause death.
- Time to a composite outcome: virological failure, clinical progression or death.

To analyze the risk of virological failure, clinical progression, death or the composite end-point we used Kaplan-Meier methods, and crude and adjusted Cox proportional hazards regression with time-dependent variables. For the endpoint of clinical progression virological failure outcomes, we used competitive-risk regression to account for death as a competitive event.

RESULTS:

Overall 4.322 patients were analyzed. The sample was representative of a medium-aged male population and the main risk category for HIV acquisition was men who have sex with men. Patients who simplified during follow-up to biotherapy were significantly older and showed lower CD4 nadir than the two other groups (monotherapy and triple therapy).

The risk of virological failure or clinical progression did not differ between groups in the crude or in the adjusted analysis. The effect remained unchanged when we used competitive-risk regression to assess the same outcome.

The risk of death or the composite outcome did not differ between groups in the crude or in the adjusted analysis.

When we repeated the analyses including all the bitherapies (not restricted to boosted-PI regimens) we did not appreciate any change in the previous effects.

CONCLUSIONS

1- In patients virally-suppressed, the risk of virological failure, clinical progression, all-cause death and a composite end-point did not differ among those who had simplified ART to monotherapies, biotherapies compared to those who maintained triple ART.

2- The risk of virological failure, clinical progression, all-cause death and a composite end-point did not differ was not affected by the type of biotherapy (boosted-PI based or not).

3- The rate of simplification to boosted-PI monotherapy and bitherapies was 6,7%. Among patients who simplified ART, 29,4% simplified to bitherapy and 70,6% monotherapy.

4- The motherapy regimen most commonly used was DRV/r, followed by LPV/r. The bitherapy regimen most commonly used was 3TC+ATZ/r, followed by MVC+DRV/r, ETV+DRV/r, and 3TC+ LPV/r.

5- Simplification strategies were used in patients who showed in general longer follow-ups.

6- Virological failure, clinical progression and all-cause death are associated to classic risk factors as low nadir CD4+ T cell count or age.

I - INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antirretroviral (TAR) del VIH, gracias a la aparición de la triple terapia ha supuesto uno de los grandes avances de la medicina moderna, ya que ha modificado drásticamente la historia natural de la enfermedad, al permitir mantener la supresión de la replicación viral a largo plazo y recuperar el daño inmunológico secundario a la infección crónica. De tratarse de una enfermedad con un pronóstico vital de meses al inicio de la epidemia, ha pasado a tener una supervivencia que se acerca hoy a la de la población general en los países en los que los pacientes tienen acceso a cuidados sanitarios, cuando el TAR se inicia precozmente. Esto ha transformado la infección en una enfermedad crónica, pero también ha originado una serie de nuevos problemas.

Al tratarse de un tratamiento no curativo, su duración es indefinida y los sujetos infectados por VIH recibirán tratamiento durante décadas. Este hecho plantea numerosas dificultades y retos como la aparición de resistencias a los fármacos antirretrovirales, la toxicidad acumulada al TAR, la adherencia al tratamiento o el elevado coste económico del tratamiento al tratarse de una infección crónica. Los avances en el conocimiento de la patogenia de la infección y la investigación llevada a cabo en estos años han permitido ampliar el arsenal terapéutico frente al virus y plantear diferentes estrategias de abordaje en distintas situaciones, especialmente en pacientes con buen control inmunoviológico. En los últimos años, se ha planteado la posibilidad de simplificar el TAR a regímenes con menor número de fármacos (biterapias, con dos fármacos y monoterapias, con un fármaco), que permitirían mejorar la toxicidad del tratamiento, mejorar la adherencia al mismo, preservar familias de fármacos para uso posterior y disminuir el coste de los tratamientos. Los datos de eficacia y seguridad de ensayos clínicos de simplificación en diferentes situaciones han generado optimismo, especialmente en pacientes en los que se simplifica el TAR una vez que se ha alcanzado la supresión virológica. Los diferentes estudios han generado un intenso debate entorno a este tema, con una implantación desigual de esta estrategia en los distintos países y centros.

Por ello, en este trabajo estudiaremos el éxito de las estrategias de simplificación en España, utilizando datos de la cohorte de pacientes con VIH de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS).

1. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL

Actualmente, según el último informe global emitido por Naciones Unidas publicado en 2014, se estima que 36.9 millones de personas se encuentran infectados por el VIH en el año 2013 la mayoría en África subsahariana. Aunque el número de pacientes con acceso al tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) ha aumentado con respecto a años anteriores, sigue siendo uno de los desafíos más importantes para intentar frenar el número de nuevas infecciones así como la supervivencia y calidad de vida de los pacientes infectados.

Se estiman 2.3 millones de nuevas infecciones globalmente (33% menos que 2001) y 1.6 millones de muertes asociadas al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en 2012 [1].

En España, según la última actualización del Registro Nacional de Casos de SIDA en Junio de 2014, desde el inicio del registro en 2003 se han documentado, 29.987 nuevos casos de infección por VIH. Hasta junio de 2014 se han notificado 3.278 nuevos casos de los cuales el 85% eran hombres y la mediana de edad 35 años. La vía de transmisión más frecuente fue la de hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (51.2%) seguida de la heterosexual (28.5%), y la de usuarios de drogas por vía parenteral (4.4%). Se registraron 6 casos de transmisión materno-fetal y casi el 50% del global de los diagnósticos fueron diagnósticos tardíos. Se puede concluir por tanto que la vía de transmisión mayoritaria es la sexual (80% de los casos) y que las tasas de nuevos diagnósticos en nuestro país son similares a las de otros países de Europa occidental.

Respecto a los nuevos casos de SIDA, tras más de una década de tratamiento antirretroviral (TAR), la tendencia sigue siendo una reducción en la incidencia de los mismos[2].

2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA INFECCIÓN POR VIH Y DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue descrito por primera vez en 1981 y posteriormente, en 1983 fue identificado el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) como el retrovirus responsable del mismo [3,4].

En estas más de tres décadas de convivencia con la infección, la historia de la enfermedad ha ido cambiando radicalmente, presentando en el momento actual nuevos desafíos tanto para la comunidad científica, como globalmente para el conjunto de la sociedad.

Inicialmente la enfermedad era devastadora y mortal, con una esperanza de vida por debajo de los dos años, secundaria a un severo deterioro del sistema inmunológico producido por el virus con la consiguiente aparición de enfermedades oportunistas [5].

Desde la aparición del tratamiento antirretroviral (TAR) en la década de los 90, la historia de la enfermedad ha cambiado por completo. El SIDA ha pasado de ser una enfermedad aguda a transformarse en una enfermedad crónica. Gracias al TAR la esperanza de vida de los pacientes tratados se ha prolongado en décadas, ha permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados y reducir sustancialmente la transmisión del virus [6]. El TAR ha sido sin duda uno de los grandes éxitos de la medicina en los últimos años.

A pesar del innegable éxito del tratamiento para controlar la replicación viral y permitir una restauración del sistema inmunológico, a lo largo de estos más de treinta años de convivencia con la enfermedad y la experiencia acumulada con el tratamiento, siguen apareciendo desafíos para la comunidad científica: el tratamiento sigue sin ser curativo y aún queda mucho por hacer en el acceso al mismo para muchos pacientes, además las manifestaciones clínicas y los problemas asociados a la infección, han ido cambiando [7].

Inicialmente, como consecuencia del deterioro del sistema inmunológico asociado a la infección, los principales problemas eran las enfermedades oportunistas y tumores que constituían las enfermedades definitorias de SIDA [8] y eran la causa fundamental de la mortalidad de los pacientes. Posteriormente, con la llegada del TAR y su capacidad para la restauración parcial del sistema inmunológico, estas manifestaciones clínicas van siendo menos frecuentes, a excepción de la tuberculosis [9].

Sin embargo, han ido apareciendo nuevas complicaciones asociadas al efecto sobre el organismo de la infección mantenida en el tiempo, al aumento de la edad de los pacientes y a los efectos adversos del propio tratamiento, especialmente los efectos metabólicos [10].

Estas nuevas complicaciones incluyen la morbilidad asociada a enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, hepática, complicaciones neurológicas, óseas, tumores y suponen la llamada “morbilidad no asociada a SIDA” o “eventos no-SIDA”[7].

Esta realidad ha llevado a la comunidad científica a estudiar en profundidad las posibles causas de estas complicaciones arrojando luz acerca de la patogenia de la enfermedad y planteando nuevas estrategias terapéuticas.

Actualmente sabemos que la infección por VIH produce una activación de la inflamación, que ha podido demostrarse en numerosos estudios (11). Está ampliamente demostrada la elevación de numerosos marcadores inflamatorios en los pacientes infectados. La elevación de IL-6, se ha asociado a aumento de mortalidad por todas las causas [12], al igual que marcadores de hipercoagulabilidad como el D-dímero. Los marcadores sCD14 y sCD163 son liberados al plasma por los monocitos y macrófagos tras su activación. En los pacientes infectados, el aumento del marcador sCD14 es predictor independiente de aumento de la mortalidad [13]y el marcador sCD163 se relaciona con aumento de la inflamación en la pared arterial y arterioesclerosis [14].

La traslocación bacteriana procedente de la desestructuración de la barrera gastrointestinal [15,16], así como otras coinfecciones, como citomegalovirus (CMV), virus hepatitis C (VHC) o virus hepatitis B (VHB), frecuentemente presentes en estos pacientes, también contribuyen a la activación crónica de la inflamación [17].

Por otra parte, la toxicidad de los tratamientos antirretrovirales, en especial sus efectos metabólicos, como la redistribución de la grasa corporal, resistencia a la insulina, hiperlipemia, o el deterioro de la función renal que produce el tenofovir [18], ampliamente utilizado en múltiples regímenes de tratamiento, contribuyen al desarrollo de estas complicaciones no SIDA. No obstante, varios estudios demuestran que la interrupción del TAR, no sólo no mejora estos parámetros, sino que la elevación de la carga viral produce un aumento de los marcadores inflamatorios, con el aumento consiguiente de la mortalidad por todas las causas [19]. Mantener un buen control de la replicación viral a través del tratamiento antirretroviral, a pesar de sus efectos adversos, es fundamental para mejorar la supervivencia y evitar el desarrollo de complicaciones no-SIDA.

Esta situación proinflamatoria junto con el efecto acumulativo de la exposición a los tratamientos antirretrovirales, están detrás del envejecimiento prematuro, la fragilidad y las complicaciones no-SIDA que presentan nuestros pacientes [20,21].

3. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

3.1-GENERALIDADES

El tratamiento antirretroviral (TAR), ha sido uno de los avances de la medicina más importantes en los últimos años, cambiando la historia natural de la enfermedad. Ha permitido aumentar la supervivencia de los pacientes infectados, mejorar su calidad de vida y reducir la transmisión de la infección [22,23].

El tratamiento antirretroviral, basado en la combinación de varios fármacos, consigue suprimir la replicación viral, y como consecuencia se produce una disminución de la carga viral plasmática y una recuperación progresiva de cifras de linfocitos CD4+, que constituyen la principal diana del virus. Por ello son estos dos parámetros los que se emplean para monitorizar la eficacia del tratamiento [24].

Hoy sabemos, que a pesar del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, el virus se replica activamente durante toda la evolución de la infección. Se pueden detectar niveles residuales de viremia, que tienen su origen en el reservorio viral latente que se establece durante la infección aguda. En la primera fase de la infección, el virus infecta a células CD4+ algunas de las cuales volverán a estado latente como células T de memoria con baja capacidad replicativa y de vida media mucho más larga por lo que constituyen un reservorio estable para el virus a lo largo de años [25,26]. Igualmente, el virus tiene también la capacidad de infectar a otros tipos celulares, como linfocitos CD8+, macrófagos y células dendríticas así como células del sistema nervioso central que también forman parte de este reservorio viral latente.

Por todo esto, en la actualidad, el tratamiento antirretroviral presenta numerosos desafíos, tanto sociales como científicos. Por una parte, probada la eficacia del mismo para mejorar la supervivencia, calidad de vida y evitar la transmisión, es necesario abordar estrategias que permitan el tratamiento de aquellos pacientes infectados en países donde la infección es altamente prevalente y no existe acceso al mismo.

Por otra parte el tratamiento no es curativo y su duración indefinida y no alcanza a erradicar los reservorios virales, por lo que es necesario seguir investigando nuevas líneas que consigan actividad sobre estos reservorios y busquen curación.

Igualmente, aunque las nuevas generaciones de fármacos tienen menos toxicidad que los que se empleaban en el inicio del TARGA, los efectos adversos unidos a la cronicidad del tratamiento, siguen siendo motivo de abandono y falta de adherencia, por lo que siguen siendo necesarias nuevas estrategias que faciliten la misma.

3.2-PATOGENIA DE LA INFECCIÓN Y CICLO VIRAL. DIANAS TERAPÉUTICAS

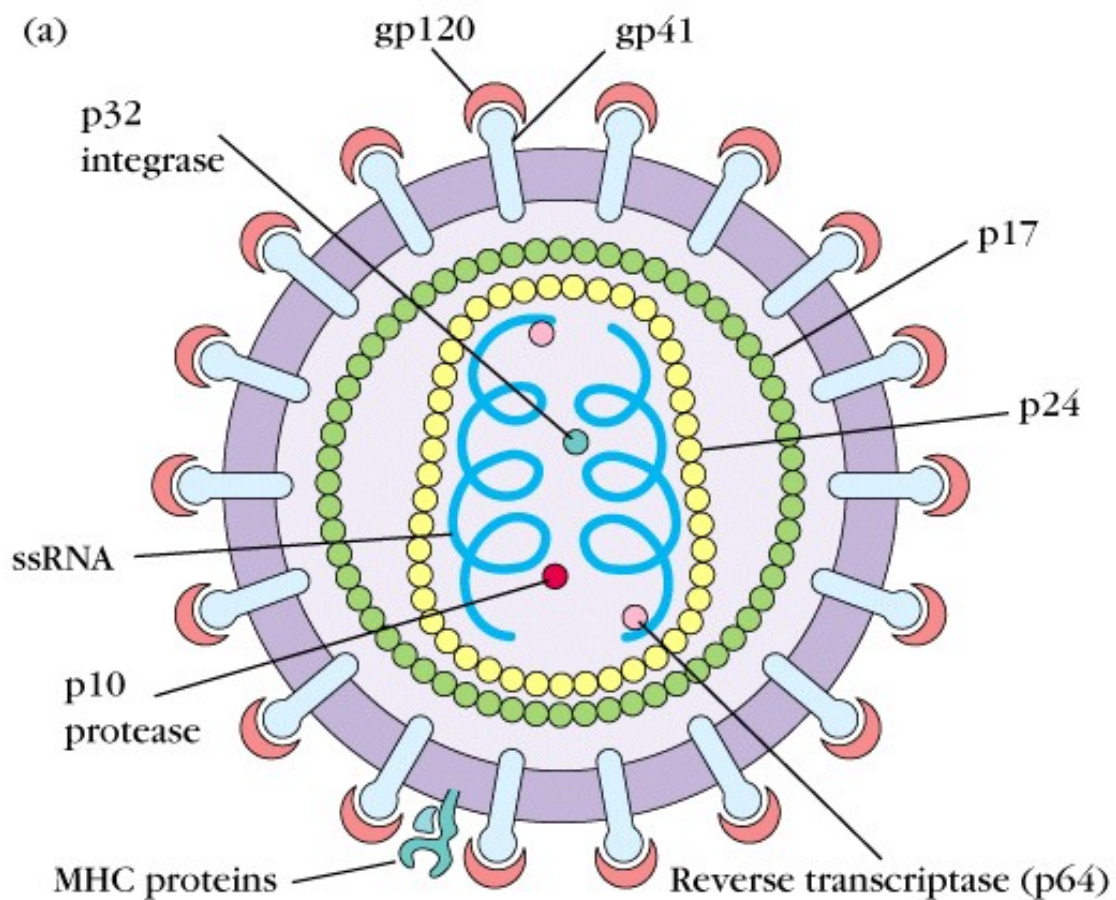


Figura 1. Estructura de Virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH)

El virus VIH está compuesto estructuralmente por una cápside proteica, donde se encuentra el antígeno p24, que contiene el genoma viral, compuesto por dos moléculas de RNA, que codifican genes estructurales y reguladores, y tres enzimas, la retrotranscriptasa, la integrasa y la proteasa. La retrotranscriptasa, permite el paso del RNA viral a DNA capaz de integrarse en el genoma de la célula infectada. La proteasa,

es necesaria para la formación de las proteínas virales, y la integrasa como su propio nombre indica, permite la integración del DNA proviral en el genoma de la célula infectada. Todo ello está envuelto en una bicapa lipídica, que contiene las proteínas gp120 y gp41 necesarias para la interacción y entrada del virus en la célula diana [27].

El ciclo viral comenzaría con la unión de la glicoproteína de la envuelta viral gp120 con el receptor CD4 de los linfocitos T. Cuando se produce la unión de ambas, se da un cambio conformacional y la glicoproteína gp120 entonces, se une a un correceptor que puede ser CCR5 o CXCR4 según sea el tropismo del virus (R5 en el caso de emplear el correceptor CCR5, X4 cuando el correceptor empleado por el virus sea CXCR4 o dual cuando puede emplear cualquiera de los dos). Éstos correceptores, son receptores de quimiocinas mediadoras de la inflamación, que expresan células T, macrófagos y células dendríticas [28–30].

Posteriormente una vez se produce la entrada del virus en la célula, a través de la transcriptasa inversa se transforma el RNA viral en DNA proviral que gracias a la integrasa queda incluido en el genoma de la célula diana. Cuando la célula infectada se activa, se transcribe el DNA viral, se produce RNA mensajero que codifica las diferentes proteínas virales, constituyéndose en el citoplasma celular nuevas partículas virales que salen de la célula, capaces de continuar infectando células del huésped.

HIV Life Cycle & Therapeutic Targets

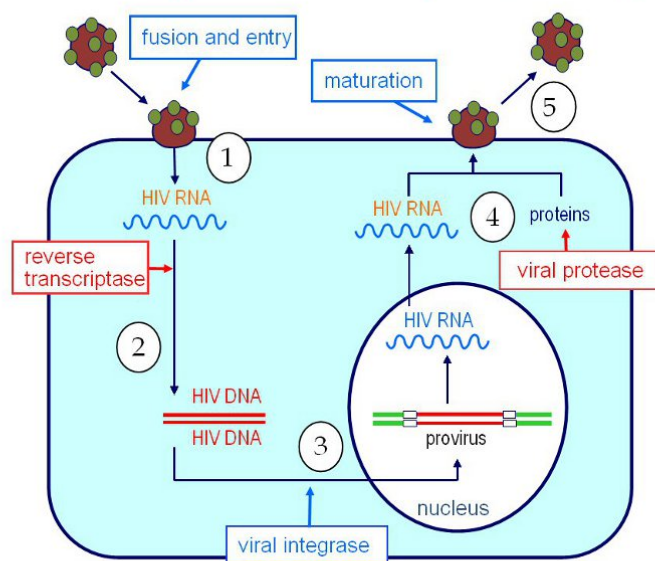


Figura 2. Principales dianas terapéuticas.

El conocimiento del ciclo viral ha proporcionado dianas terapéuticas que son la base del tratamiento antirretroviral. Los fármacos más importantes son inhibidores de la transcriptasa inversa tanto análogos como no análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa y de la integrasa viral. Más recientemente se han incluido fármacos cuya diana la constituyen los diferentes pasos implicados en la entrada del virus en la célula. Estos fármacos son los inhibidores de la unión de la gp120 al receptor CD4, los inhibidores de la unión de esta misma proteína a los correceptores CCR5 o CXCR4, o los inhibidores de la fusión de las membranas viral y celular [31,32].

3.3-PRINCIPALES FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

3.3.1- Inhibidores de la transcriptasa inversa

Constituyen la piedra angular del tratamiento antirretroviral. Incluyen los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN).

3.3.1.1-Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN).

Actúan como sustratos alternativos para este enzima, impidiendo la retrotranscripción del RNA viral en DNA, interfiriendo así en el ciclo viral. Como contrapartida, estos fármacos son sustratos también de la DNA polimerasa γ mitocondrial produciendo toxicidad a este nivel [33,34].

Los principales fármacos de este grupo son Zidovudina (AZT), Didanosina (ddI), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Emtricitabina (FTC) y Abacavir (ABC). Se incluye en este grupo al Tenofovir (TDF), aunque éste último es un análogo de nucleótido.

En la actualidad los más utilizados son 3TC, FTC, ABC, y TDF. Las principales combinaciones de TAR, incluyen la asociación de dos ITIAN, que suelen ser TDF/FTC y ABC/3TC.

Con respecto a sus efectos adversos, son en general bien tolerados. Producen toxicidad mitocondrial, que puede manifestarse, como pancreatitis, neuropatía, lipoatrofia o acidosis láctica.

El ABC, presenta como efecto adverso importante el síndrome de hipersensibilidad que puede aparecer en las primeras semanas y que se asocia al HLA-B570 [35]. Además existe la preocupación de que pueda relacionarse con mayor riesgo de infarto de miocardio en algunos pacientes, aunque los resultados de diferentes estudios son dispares [36,37].

El TDF, probablemente sea el fármaco antirretroviral más empleado en la actualidad. Se ha descrito toxicidad renal asociada, en algunos casos, tanto por daño tubular como Síndrome de Fanconi. También produce a largo plazo deterioro de la densidad mineral ósea [38–40].

3.3.1.2-Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

Estos fármacos, a diferencia de los análogos, no compiten con los nucleósidos naturales, sino que se unen al centro activo de la transcriptasa inversa, impidiendo así su actuación.

Son cuatro: Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETR) y Rilpivirina (RPV). Estos fármacos producen habitualmente interacciones con otros por inducir algunas isoenzimas del citocromo p450.

La NVP, es un fármaco de amplia experiencia de uso. Produce clásicamente como efectos adversos, exantemas cutáneos, de tipo *rash*, en las primeras semanas y elevación de las transaminasas. Tiene importantes interacciones con otros fármacos porque induce el CYP 3A4. No se recomienda en mujeres con CD4 por encima de 250/ μ l ni en varones con cifras de CD4 por encima de 400/ μ l por aumento de reacciones de hipersensibilidad en estas subpoblaciones [41].

El EFV es un fármaco frecuente en triples terapias de inicio. Sus principales efectos adversos, son síntomas relacionados con el sistema nervioso central, como mareos, insomnio o somnolencia, que suelen disminuir en las primeras semanas de tratamiento

pero que suponen una importante causa de abandono del mismo. También puede producir exantema en algunos pacientes los primeros días pero suele desaparecer sin precisar supresión del tratamiento. Otro inconveniente importante es su teratogenicidad.

La RPV produce menos efectos adversos que el EFV. En combinaciones de triple terapia con TDF/FTC, ha demostrado no inferioridad con respecto a EFV en grupos de pacientes con carga viral por debajo de 100.000 copias [42].

Finalmente la ETR, produce menos efectos adversos que NVP y EFV y menos interacciones pero su eficacia está menos contrastada.

3.3.2-Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa (IP) son unos potentes antirretrovirales utilizados frecuentemente en combinación con dos ITIAN en terapias de inicio. Tienen una elevada barrera genética, que dificulta la selección de mutaciones de resistencia. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proteasa viral, lo que impide la fragmentación de los polipéptidos virales en proteínas que permitan constituir estructuras virales con capacidad infectiva.

Son fármacos algunos inductores y otros inhibidores del citocromo p450 (CYP450), por lo que producen interacciones farmacológicas. Por su especial farmacodinamia, presentaban en su inicio una posología que dificultaba el cumplimiento terapéutico hasta que se comenzaron a dar potenciados con dosis bajas de ritonavir (RTV), que inhibe el CYP450, potenciando elevaciones plasmáticas de otros IP, permitiendo mejorar la posología.

En la actualidad sólo se usan cuando van potenciados con RTV o Cobicistat (inhibidor de CYP3A, por lo que aumenta la concentración de sustratos de esta enzima como atazanavir o darunavir).

Los IP potenciados disponibles son: Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Lopinavir (LPV), Fosamprenavir (FPV), Saquinavir (SQV) y Tipranavir (TPV). Cobicistat, sólo está autorizado como potenciador de ATV y DRV y no tiene acción antirretroviral por sí mismo [43].

Con respecto a sus efectos adversos, aunque varían de intensidad según el IP, presentan fundamentalmente alteraciones gastrointestinales y son los de peor perfil metabólico [44].

Está ampliamente documentado que en general, especialmente LPV, RTV, FPV y TPV, producen elevación del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, además de un descenso de HDL, lo que produce un elevado índice aterogénico, con el consiguiente aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares [45]. Esta hiperlipemia es mucho menor en el caso de ATV y DRV [46]. De la misma manera, los IP están asociados a mayor riesgo de desórdenes en el metabolismo de la glucosa, como resistencia a la insulina y Diabetes Mellitus, así como alteraciones de la distribución de la grasa corporal [47].

En la actualidad, los IP empleados con mayor frecuencia por sus menores efectos adversos y mejor perfil metabólico son el ATV y DRV ambos potenciados con ritonavir o Cobicistat. El LPV sigue siendo ampliamente empleado también por ser el primer IP potenciado y del que se tiene mayor experiencia clínica.

El atazanavir (ATV) es el IP con mejor perfil metabólico, menores efectos adversos y con cómoda dosificación. En el estudio CASTLE [48] ATV/r demostró no inferioridad frente a LPV/r, en combinación ambos con dos ITIAN en triples terapias de inicio en pacientes naïve. Como efecto adverso reseñable es la hiperbilirrubinemia, aunque en pocas ocasiones es causa de abandono del tratamiento. Además por su elevada barrera genética es una buena alternativa terapéutica para aquellos pacientes con resistencias a otras familias de fármacos, así como para regímenes de simplificación.

Darunavir es uno de los últimos IP comercializados. Tiene una estructura que le permite una unión más estable a la proteasa viral lo que le confiere eficacia y sensibilidad frente a otros IP en aquellos casos donde existen mutaciones en la proteasa. En el estudio ARTEMIS [49], donde se comparaba DRV/r con LPV/r en terapias de inicio en pacientes naïve, ambos combinados con TDF/FTC. El tratamiento con DRV/r demostró no inferioridad y menores efectos adversos, especialmente metabólicos. Presenta como ventajas fundamentales, los menores efectos adversos frente a clásicos como LPV y su

empleo en terapias de rescate en pacientes que presentan alguna mutación de resistencia a IP.

3.3.3-Inhibidores de la integrasa

Esta nueva familia de fármacos antirretrovirales, tiene como mecanismo de acción la inhibición de la integrasa viral, que es la enzima responsable de la integración del DNA proviral en el genoma de la célula infectada. Este proceso tiene varios pasos, y el inhibido por los fármacos es la transferencia de cadena, es decir la unión covalente del extremo 3' del DNA viral con el extremo 5' del DNA celular.

En la actualidad, los inhibidores de la integrasa de los que disponemos son el Raltegravir (RAL) el Elvitegravir (EVG) y el Dolutegravir (DTG).

En diferentes ensayos clínicos se ha probado la eficacia y buena tolerabilidad de estos fármacos y al pertenecer a una familia distinta y tener diferente diana terapéutica no tienen resistencia cruzada con los demás fármacos.

En el estudio STARTMRK de no inferioridad se comparaba RAL en combinación con TDF/FTC en terapias de inicio en pacientes naïve, frente a EFV asociado a la misma combinación durante 5 años de seguimiento, siendo superior significativamente la combinación de RAL/TDF/FTC frente a EFV/TDF/FTC [50].

El RAL tiene pocos efectos adversos y es bien tolerado, aunque tiene barrera genética baja [51].

El EVG se elimina por metabolismo hepático, por lo que se debe administrar potenciado con RTV o Cobicistat (COBI). También su eficacia ha sido evaluada coformulado con TDF/FTC frente a EFV demostrando no inferioridad (estudio GS-US-236-0102) [52]. También ha sido contrastada la no inferioridad de EVG/COBI coformulado con TDF/FTC frente a ATZ/r asociado a TDF/FTC en un estudio de fase III randomizado, doble ciego a las 48 y a las 96 semanas, siendo la eficacia y seguridad similar en ambos brazos [53].

El DTG ha sido el último inhibidor de la integrasa en ser comercializado y todavía no se dispone de una amplia experiencia de uso. Se administra una vez al día y a diferencia del EVG no precisa potenciación. Su eficacia y no inferioridad frente a fármacos

tradicionales ha sido demostrada en varios estudios de fase tres en pacientes naïve [54]. En el estudio FLAMINGO [55] donde se comparaba DRV/r frente a DTG ambos en combinación con dos ITIAN en pacientes naïve durante 48 semanas, se objetivó superioridad del grupo de DTG, frente a DRV/r. Igualmente, en el estudio SPRING-2 de fase III, donde se comparaba a las 96 semanas DTG frente a RAL, ambos coformulados con dos ITIAN, se demostró la no inferioridad de DTG [56]. Parece tener mayor barrera genética que otros inhibidores de la integrasa.

Tienen metabolismo hepático, por lo que conviene vigilar o modificar sus dosis cuando se administran con algunos fármacos, pero en general tienen escasas interacciones farmacológicas.

Los efectos adversos reportados a través de los diferentes estudios, son leves en su mayoría, por lo que son una familia de fármacos segura y bien tolerada. Por todo esto actualmente los inhibidores de la integrasa forman parte de las terapias recomendadas de inicio y pueden ser alternativa en pacientes con resistencias a varias familias, por no existir resistencia cruzada.

Como desventaja cabe reseñar la baja barrera genética, aunque parece que el DTG podría tener mejor perfil en este aspecto, aunque falta experiencia de uso para confirmarlo.

3.3.4-Inhibidores de la entrada del VIH

Estos fármacos tienen como dianas terapéuticas, los diferentes pasos que se dan hasta la entrada del virus en la célula.

El primer paso es la unión de la gp120 con el receptor CD4 de la célula diana. Los fármacos que actúan en este primer paso son los inhibidores de la unión gp120-CD4. Al unirse ambas proteínas se produce un cambio conformacional en la gp120 que le permite unirse al correceptor CXCR4 o CCR5. Los fármacos que impiden este paso son los antagonistas CCR5 y de CXCR4.

Finalmente la gp41 viral presenta un cambio conformacional que permite la fusión de ambas membranas, produciéndose la entrada del virus. Los fármacos que impiden este paso final son los inhibidores de la fusión.

En la actualidad en el uso clínico diario se emplean fundamentalmente, los antagonistas de CCR5 donde el fármaco más estudiado es el Maraviroc (MVC) y los inhibidores de la fusión, como el enfuvirtide (ENF).

3.3.4.1- Antagonistas de CCR5

Forman parte de este grupo el maraviroc (MVC) y el vicriviroc (VCV), aunque el principal fármaco y del que existen más estudios y experiencia de uso es el MVC. El mecanismo de acción consiste en su unión al correceptor CCR5, impidiendo así la interacción de éste con la región V3 de la gp120 del virus y por tanto el proceso de entrada del virus en la célula diana. Sólo es eficaz en cepas con tropismo CCR5 (R5), por lo que resulta imprescindible determinar el tropismo del virus antes de iniciar cualquier terapia con MVC.

Existen varios ensayos clínicos que han probado su eficacia tanto en terapias de inicio como en pacientes con tratamiento previo.

En pacientes naïve destaca el estudio MERIT [57] en el que se compara MVC asociado a AZT/3TC con EFV, en combinación con la misma asociación. Tras 48 semanas de tratamiento, en ambos brazos se mantuvo similar supresión virológica, por lo que se demostró la no inferioridad de MVC. Tampoco se observaron diferencias en efectos adversos entre ambas estrategias. A los 5 años se mantiene la eficacia virológica, existe un leve aumento de linfocitos T CD4+ en el grupo del MVC frente al del EFV y no se han visto nuevos efectos adversos preocupantes, por lo que se confirma la eficacia y seguridad del fármaco tras cinco años de tratamiento.

En pacientes con tratamiento previo destaca el estudio MOTIVATE [58], prospectivo doble ciego, en el que se añadía MVC o placebo al régimen de tratamiento previo del paciente. En ambos grupos, se mantuvo eficacia virológica y no hubo diferencias respecto a toxicidad y a efectos adversos.

Está aceptado su uso clínico tanto en pacientes tratados como en terapias de inicio.

Tiene como requisito la detección del tropismo viral antes de inicio del tratamiento, por lo que la técnica empleada para determinarlo es fundamental. La empleada en los ensayos clínicos mencionados es la prueba fenotípica Trofile©.

Hasta el momento no se han descrito efectos adversos reseñables, aunque existe la preocupación acerca de los efectos del bloqueo del correceptor de forma mantenida y su posible alteración del sistema inmune, lo que pudiera condicionar la aparición de infecciones o neoplasias, pero no se ha descrito con el MVC hasta el momento.

Las principales causas de resistencia al fármaco y fracaso viral son la emergencia de cepas con tropismo X4 minoritarias, así como las mutaciones en la gp120 que permiten la unión al correceptor en presencia de MVC.

3.3.4.2- Inhibidores de la fusión

El fármaco más importante de este grupo es el enfuvirtide (ENF).

Se trata de un fármaco cuyo mecanismo de acción consiste en la unión con la región HR1 de la gp41 lo que impide el cambio conformacional necesario para que se de la fusión entre la membrana viral y celular.

Es activo frente a VIH 1 independientemente del tropismo del virus, pero sin embargo no es activo frente a VIH 2. Estructuralmente es un polipéptido sintético de 36 aminoácidos por lo que no puede ser administrado por vía oral, lo que obliga a administración parenteral en dos dosis. Fue aprobado en 2003 para uso en pacientes ampliamente tratados y con enfermedad avanzada.

Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos [59], entre ellos el TORO 1 y 2, en el que se comparaba añadir ENF a una terapia optimizada de tratamiento frente a la terapia optimizada únicamente [60]. Se objetivaron mayores descensos en carga viral y mayores ascensos de linfocitos T CD4+ en la rama de ENF. Igualmente en los estudios POWER [61] y RESIST [62], donde se comparaban diferentes regímenes de IP potenciados asociados a terapias optimizadas, se objetivaron mejores resultados inmunovirológicos en aquellos pacientes en los que el ENF formaba parte de la terapia optimizada.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados son las reacciones locales en los puntos de inyección así como efectos gastrointestinales como náuseas o diarrea. También se ha descrito la eosinofilia en un pequeño porcentaje de pacientes.

La resistencia a ENF, fundamentalmente se basa en la presencia de mutaciones en la región HR1 de la gp41. No se ha descrito resistencia cruzada con otros fármacos antirretrovirales.

Se puede considerar por tanto un fármaco útil asociado a un régimen optimizado de tratamiento o en aquellos pacientes con limitadas opciones terapéuticas debido a multirresistencias frente a otras familias de fármacos. No obstante, su elevado coste y la falta de adherencia debido a la posología y a la vía de administración, ha limitado mucho su uso.

4. PRINCIPALES ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

PRIMEROS PASOS

Según las últimas guías de consenso publicadas por el grupo de estudio de SIDA (GeSIDA) en Enero de 2015, en todo paciente diagnosticado de infección por VIH lo primero es realizar una historia clínica adecuada y completa que incluya evaluación de factores de riesgo cardiovascular, historial médico y quirúrgico, evaluación psicológica, hábitos sexuales, uso de drogas y tóxicos así como medicación habitual. En el caso de las mujeres, deseo reproductivo, empleo de anticonceptivos e historia ginecológica [63].

Igualmente ha de hacerse una exploración física completa y repetirse con periodicidad anual.

Se deben realizar análisis de laboratorio que incluyan hemograma, bioquímica, serología de toxoplasma, citomegalovirus (CMV), VHA, VHB, VHC, lúes, carga viral plasmática (CV), recuento de linfocitos T CD4+, resistencias primarias al VIH, y HLA B 5701. La determinación del tropismo viral debe realizarse en aquellos pacientes donde se vaya a emplear MVC.

La cifra de linfocitos T CD4+ es el principal indicador del estado inmunológico del paciente y su determinación es importante tanto para establecer si existe susceptibilidad de infecciones oportunistas que requieran profilaxis, como para la indicación del TAR, así como para valorar la respuesta al mismo. En el primer año tras el inicio de TAR, la cifra de linfocitos T CD4+ debe aumentar entre 50-100 linfocitos T CD4+/ μ l. Debe realizarse una determinación antes del inicio del TAR y periódicamente para valorar el efecto del mismo [64].

La carga viral plasmática (CV) es el parámetro fundamental, para monitorizar la eficacia del TAR. El objetivo es reducir la misma por debajo de 50 copias/ml, pues se ha demostrado que por debajo de estas cifras no se seleccionan mutaciones de resistencia y la respuesta virológica es de mayor duración [65].

Se considera respuesta virológica a la reducción de la CV por encima de un \log_{10} a las cuatro semanas de inicio del tratamiento, y CV por debajo de 50 copias/ml tras 16-24 semanas de inicio del mismo.

Se considera fracaso virológico a la presencia e CV por encima de 50 copias/ml tras 24 semanas de tratamiento o en el caso de haber logrado la CV indetectable, la presencia de CV nuevamente por encima de 50 copias/ml en dos determinaciones seguidas separadas al menos por 2-4 semanas.

En pacientes con carga viral indetectable, puede determinarse una viremia transitoria de bajo nivel, que vuelve espontáneamente a ser indetectable sin ningún cambio en el tratamiento antirretroviral. Son los llamados *blips*, y su significación clínica, relación con fracaso virológico y selección de mutaciones de resistencia es controvertida según diferentes estudios [66]. Depende del nivel de copias alcanzado en el *blip*, adherencia y regímenes de tratamiento empleados, y debe ser valorado individualmente.

INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Como se ha descrito previamente, el tratamiento antirretroviral ha demostrado reducir la morbilidad de la enfermedad, ha permitido la restauración del sistema inmunológico y la prevención de la transmisión de la infección.

Desde la aparición del TAR y tras años de experiencia, la indicación acerca de cuándo iniciar tratamiento antirretroviral ha cambiado sustancialmente.

Inicialmente se trataba a todos los pacientes, pero la aparición de resistencias, efectos adversos y toxicidad de los tratamientos, así como la cronicidad de los mismos, planteó retrasar el tratamiento en aquellos pacientes que tenían cifras de CD4+ relativamente preservadas.

En principio, en todos los pacientes infectados que tengan sintomatología asociada a la infección por VIH, ha de iniciarse tratamiento antirretroviral. En los pacientes asintomáticos existe mayor controversia.

Varios estudios clínicos demuestran que el riesgo de progresión y/o muerte es mayor en aquellos grupos de pacientes donde se inicia tratamiento con cifras de linfocitos T

CD4+ por debajo de 350 (células/ μ l), que en aquellos en los que se inicia con cifras entre 350 y 500 linfocitos T CD4+[67]. Por tanto la recomendación de iniciar el tratamiento con menos de 500 linfocitos T CD4+ parece clara y la controversia se centra en aquellos pacientes asintomáticos con cifras por encima de 500 linfocitos T CD4+. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico Start, [68] en el que se comparaba el inicio o de tratamiento en pacientes con linfocitos T CD4+ por encima de 500 frente al tratamiento diferido, cuando los CD4+ estuvieran por debajo de 350 células/ μ l. En este ensayo se ha demostrado que los pacientes asignados a tratamiento diferido presentaron más complicaciones de naturaleza SIDA que los asignados a tratamiento diferido. Esta evidencia ha movido a recomendar tratamiento universal, independientemente del nivel de linfocitos T CD4+, a todos los pacientes con infección VIH, en la última versión de las guías de tratamiento de la OMS [69].

Durante estos más de treinta años de manejo de la enfermedad, se ha visto que retrasar el tratamiento puede tener consecuencias negativas en diferentes ámbitos. En el estudio SMART [70] se observó que el subgrupo de pacientes que interrumpían el tratamiento, tenían una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y mayores niveles de marcadores inflamatorios. Por otra parte, se ha demostrado que cuanto mayor es el deterioro inmunológico, más difícil es su restauración a pesar del TAR. Igualmente el TAR mejora la progresión de otras coinfecciones como la hepatitis B o C [71], y un mejor control inmunológico previene el desarrollo de neoplasias y la incidencia de déficits neurocognitivos y nefropatía. Además el TAR ha disminuido el número de nuevas infecciones al disminuir la transmisión.

Las mejoras en el tratamiento antirretroviral y la aparición de nuevas estrategias como la simplificación, la monoterapia o terapias duales que permiten una mayor sostenibilidad económica del tratamiento y mejor tolerabilidad, permiten también, plantear iniciar precozmente el TAR.

Por todos estos datos, en algunas guías como la de International Antiviral Society-USA Panel publicada en 2014, al igual que en las guías de la OMS, se recomienda tratar a todos los pacientes infectados con independencia de cual sea la cifra de linfocitos T CD4+ [72]. Las recomendaciones actuales del GeSIDA son administrar a todos los pacientes el TAR para evitar la progresión de la enfermedad y la transmisión

del virus. Especialmente ha de iniciarse en aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión (carga viral elevada, edad mayor a 55 años) y en aquellos con comorbilidades cuyo desarrollo pueda progresar facilitado por la propia infección por VIH. Así mismo se recomienda en todas las mujeres embarazadas independientemente de su estado inmunológico para evitar la transmisión materno-fetal, y en parejas serodiscordantes para minimizar el riesgo de transmisión.

No obstante, el inicio del tratamiento antirretroviral ha de individualizarse siempre, y ha de tener en cuenta el beneficio del TAR en cada paciente según sus circunstancias características particulares. Antes de iniciarlo, deben confirmarse las cifras de CV y linfocitos T CD4+. El tratamiento debe adaptarse a las comorbilidades, posibles interacciones y riesgos de cada paciente.

TERAPIAS DE INICIO RECOMENDADAS

Las recomendaciones de las principales guías europeas y americanas siguen siendo el empleo de tres fármacos de inicio. Las principales combinaciones empleadas son dos ITIAN asociados a un inhibidor de la integrasa (INI) a un IP potenciado o dos ITIAN asociados a un ITINAN.

Tabla 1. Tratamiento de inicio recomendado (GeSIDA 2015)

TERCER FÁRMACO	PAUTA	COMENTARIOS
PREFERENTES		
INI	ABC/3TC+DTG	ABC contraindicado en pacientes HLA- B5701
	TDF/FTC+DTG	Usar TDF con precaución en pacientes on FR para insuficiencia renal o en los que tengan FG<50ml/min salvo que no haya otra alternativa
	TDF/FTC+RAL	Precauciones TDF
ALTERNATIVAS		
ITINAN	TDF/FTC+RPV	No en pacientes con <100.000 copias. Precauciones TDF
	TDF/FTC+EFV	Evitar en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas y mujeres que planeen embarazo. Precauciones TDF
INI	TDF/FTC+EVG+COBI	NO indicado en pacientes con FG menor a 70 ml/min
	ABC/3TC+RAL	ABC contraindicado en pacientes HLA- B5701
IP/r	TDF/FTC+DRV/r o COBI	Mayor potencial de interacciones y nefrotoxicidad. Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células
	TDF/FTC+ATZ/r o COBI	Mayor potencial de interacciones y nefrotoxicidad. Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células
	ABC/3TC+ATV/r o ATV+COBI	Evitar en pacientes con CV >100.000 copias. Precauciones ABC

TERCER FÁRMACO	PAUTA	COMENTARIOS
OTRAS PAUTAS POSIBLES		
ITINAN	ABC/3TC+EFV	Evitar en pacientes con CV >100.000 copias. Precauciones ABC
	TDF/FTC+NVP	No iniciar en mujeres con CD4+ >250 células ni en varones con CD4+>400 células. Precauciones TDF
IP/r	ABC/3TC+DRV/r o DRV+COBI	Precauciones ABC
	TDF/FTC+LPV/r	Precauciones TDF
	ABC/3TC+LPV/r	Precauciones ABC
	3TC+LPV/r	Cuidado FRCV
	RAL+ DRV/r	Evitar en pacientes con CV >100.000 copias y CD4+ <200 células
	RAL+ LPV/r	Evitar en pacientes con CV >100.000 copias y CD4+ <200 células. Cuidado FRCV

5. NUEVAS ESTRATEGIAS Y ABORDAJES EN EL TRATAMIENTO

El tratamiento antirretroviral, ha sido uno de los grandes avances en la medicina y ha permitido mejorar la supervivencia de los pacientes, la calidad de vida y disminuir la transmisión de la enfermedad. La infección por VIH es ahora una enfermedad crónica, y su tratamiento no está exento de dificultades.

Se trata de un tratamiento que requiere la combinación de varios fármacos que presentan efectos adversos y durante un tiempo indefinido, que gracias a la eficacia de los tratamientos es cada vez mayor.

La presencia de efectos adversos y necesidad de toma de varias pastillas al día dificulta la adherencia al tratamiento. La adherencia es básica para el éxito del mismo. Varios estudios demuestran que la falta de adherencia al tratamiento está relacionada con fracaso virológico, y éste a su vez favorece la aparición de resistencias a los fármacos antirretrovirales [73].

Otro hecho indiscutible relacionado con la cronicidad de la enfermedad es la duración indefinida del tratamiento, lo cual supone también un coste considerable para los sistemas de salud.

La presencia de toxicidad y de efectos adversos de los tratamientos es la principal causa que obliga a modificar los regímenes de tratamiento iniciales [74]. Este hecho se encuentra ampliamente demostrado en varios estudios. La Antiretroviral Cohort Collaboration (ART-CC) [75] realizó un estudio sobre 18 cohortes europeas y norteamericanas que incluyeron a 21.801 pacientes con un seguimiento de 28 meses. Los pacientes eran reclutados entre 2002 y 2009 y el objetivo del estudio era ver la durabilidad del primer tratamiento antirretroviral y cuales eran los factores de riesgo para su modificación o interrupción. Se obtuvieron los siguientes resultados: el 10% interrumpieron el tratamiento, un 2% falleció y hasta el 40% modificó o cambió el tratamiento inicial, siendo los efectos adversos de los fármacos la causa de modificación más importante.

Un estudio realizado sobre la cohorte italiana de pacientes naïve, acerca de causas de abandono o modificación del tratamiento de inicio después de un año de seguimiento,

observó que la probabilidad de modificación o interrupción de al menos uno de los fármacos incluidos en el régimen de inicio era del 36%, y la causa más frecuente de estos cambios era la toxicidad o intolerancia de algún fármaco (58%). En este estudio también se clasificaba a los pacientes según el año de inicio del tratamiento y se demostró que aquellos pacientes que empezaban tratamiento en los últimos años con los fármacos más modernos tenían menos tasas de abandono por efectos adversos [76].

Todo esto ha llevado a plantear la necesidad de nuevas estrategias que permitan mejorar la adherencia al tratamiento y la sostenibilidad económica del mismo como la simplificación del tratamiento antirretroviral.

5.1 SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

La simplificación del tratamiento antirretroviral consiste en el cambio de régimen de un TAR eficaz por otro más sencillo que mantenga la eficacia. El objetivo es mejorar la adherencia al tratamiento, la calidad de vida y evitar efectos adversos.

La simplificación del tratamiento antirretroviral se puede realizar: Disminuyendo el número de pastillas, reduciendo el número de dosis o reduciendo el número de fármacos activos.

Estos regímenes permiten evitar efectos adversos, interacciones o restricciones alimentarias [77]. Además mejoran la adherencia, permiten disminuir los costes de la terapia antirretroviral y eventualmente reservar familias de fármacos para el futuro si aparecieran resistencias.

La adherencia es un elemento clave para el éxito del TAR. Los regímenes de tratamiento iniciales suponían tomar hasta 20 pastillas diarias repartidas en tres dosis. Esta situación condicionaba enormemente la adherencia al tratamiento a largo plazo. Por este motivo las estrategias iniciales de simplificación se basaban en disminuir el número de pastillas diarias. Para ello se empezaron a comercializar coformulaciones de los fármacos más empleados.

Tabla 2. Principales coformulaciones comercializadas

Nombre comercial	Combinación
Truvada	Tenofovir/Emtricitabina (TDF+FTC)
Combivir	Zidovudina/Lamivudina (AZT+3TC)
Kivexa	Abacavir/Lamivudina (ABC+3TC)
Trizivir	Abacavir/Lamivudina/Zidovudina (ABC+3TC+AZT)
Kaletra	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
Atripla	Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (TDF+FTC+EFV)
Eviplera	Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina (TDF+FTC+ROV)
Stribild	Tenofovir/Emtricitabina/Elvitegravir/Cobicistat (TDF+FTC+ EVG+COBI)
Triumeq	Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir (ABC+3TC+DTG)
Rezolsta	Darunavir/Cobicistat (DRV/cobi)

Estas coformulaciones de varios fármacos permiten además disminuir el número de tomas diarias, lo que favorece la adherencia [78,79].

Un estudio realizado en San Francisco [80] publicado en 2010, estudiaba la adherencia en poblaciones marginales con alto riesgo de interrupción del tratamiento. El estudio comparaba dos grupos de la misma cohorte de pacientes de estas poblaciones de alto riesgo de exclusión. A uno de ellos se le administraba un régimen con una sola pastilla al día de la coformulación TDF/FTC/EFV y al otro el régimen anterior que tuviera prescrito. La adherencia entre los grupos fue significativamente mayor en el grupo de una pastilla al día, y como consecuencia la supresión viral también fue superior en este grupo.

Igualmente, en el metaanálisis realizado por Parienti J.[81] sobre once estudios controlados en los que se comparaba la adherencia entre grupos que recibían tratamiento dos veces al día frente a grupos de recibían tratamiento una vez al día, se concluye que el cumplimiento del tratamiento es significativamente mayor en el grupo

que recibía tratamiento una vez al día. Sobre todo en determinadas poblaciones como aquellos pacientes con terapias de una toma diaria como terapia de inicio. El efecto de la adherencia en la supresión viral también varía según el tipo de paciente, siendo más evidente en pacientes naïve.

Otra estrategia de simplificación que permite disminuir el número de tomas diarias es el cambio a fármacos dentro de la misma o distinta clase que tengan una farmacocinética mejor que permita a su vez disminuir el número de tomas diarias.

La simplificación del tratamiento mediante la disminución en el número de pastillas y/o en las tomas diarias es una herramienta eficaz, y plenamente establecida en los tratamientos actuales, incluso de terapias de inicio [82].

5.2 SIMPLIFICACIÓN A MONOTERAPIA Y TERAPIAS DUALES

La simplificación a través de la reducción del número de fármacos activos responde a un esfuerzo de la comunidad científica para reducir efectos adversos, mejorar adherencia, reservar familias de fármacos para tratamientos en el futuro, reducir costes y hacer más sostenible el tratamiento. Para ello se ha planteado la monoterapia y la biterapia en determinadas situaciones muy concretas con diferentes resultados.

5.2.1 SIMPLIFICACIÓN A MONOTERAPIA

En primer lugar la monoterapia se realiza con IP potenciados, pues es necesario como condiciones fundamentales que los fármacos que se emplean en monoterapia tengan barrera genética alta para no favorecer la aparición de resistencias o fracasos virológicos secundarios y que alcancen niveles adecuados en plasma que permitan mantener la supresión viral. Los IP potenciados con dosis bajas de ritonavir, permiten niveles adecuados y por tanto han sido los fármacos empleados en esta estrategia.

Los principales fármacos estudiados en monoterapia son LPV/r, ATV/r, DRV/r.

Monoterapia con LPV/r

La monoterapia con LPV/r, se empleó como terapia de inicio en pacientes naïve en el estudio MONARK [83]. La conclusión de este estudio es que el empleo de LPV/r en monoterapia solo permitió alcanzar el objetivo de carga viral por debajo de 50 copias/ml

en la semana 48 en el 80% de los pacientes frente al 95% de los pacientes del brazo de la triple terapia convencional, y además sólo aparecieron mutaciones de resistencia a IP en el brazo de la monoterapia. Por tanto no puede considerarse como alternativa en terapias de inicio.

Mejores resultados se han obtenido en estudios con LPV/r en monoterapia como terapia de mantenimiento en pacientes con supresión viral mantenida [84].

Varios estudios realizados en pacientes seleccionados, como el OK [85] y el OK04 [86], realizados en pacientes con supresión viral demuestran la no inferioridad de la monoterapia frente a mantener triple terapia en regímenes de mantenimiento, siempre que los pacientes presenten previamente supresión viral mantenida, sin fracasos conocidos a IP y hayan tenido en sus regímenes previos tratamiento con LPV/r. Un aspecto reseñable es que en aquellos pacientes en los que la supresión viral no se mantuvo con la monoterapia, se recuperó tras la reintroducción de la triple terapia previa [87].

En otros estudios similares se apreciaron resultados dispares, con más fracasos virológicos en el brazo de la monoterapia [88]. En algunos de ellos describen aumento de carga viral en líquido ceforraquídeo (LCR) de los pacientes con fracaso de la monoterapia, existiendo la preocupación de que exista mayor deterioro neurológico en los pacientes tratados con monoterapia por este motivo [89].

Los factores de riesgo asociados más frecuentemente a fracasos en la monoterapia de mantenimiento, son aquellos pacientes con menos de nueve meses de supresión viral mantenida previa a la monoterapia, con linfocitos T CD4+ nadir por debajo de 100 células/ μ l y pobre adherencia [90].

Como conclusión, se puede considerar en algunos casos muy seleccionados la estrategia de la monoterapia con LPV/r, siempre como terapia de mantenimiento. Existen aspectos controvertidos como el control de la carga viral en LCR que habrá que solventar.

Monoterapia con atazanavir/ritonavir

Regímenes con atazanavir potenciado con ritonavir (ATZ/r) a dosis bajas se han planteado como terapias de mantenimiento en diferentes estudios hasta el momento pequeños, con resultados dispares, por lo que a día de hoy no es planteable como estrategia a considerar.

En un pequeño estudio realizado por Aids Clinical Trials Group [91], se enrolaron 36 pacientes en los que tras supresión viral con triple terapia con dos ITIAN junto a un IP durante 48 semanas, se cambiaba el IP por ATZ/r y a las seis semanas se suspendían los ITIAN manteniéndose la monoterapia con ATZ/r. El 91% mantenía la supresión viral y un 9% presentó fracaso virológico. No se apreciaron mutaciones de resistencia.

En otro pequeño estudio llevado a cabo en 20 pacientes, donde además de la carga viral en plasma cada 4 semanas se medía también en líquido cefalorraquídeo (LCR) y semen se obtuvieron tasas de fracaso virológico similares a otros estudios (7%), pero se objetivó en tres de veinte pacientes carga viral elevada en LCR independientemente de los niveles plasmáticos, por lo que la conclusión acerca de la indicación de estos regímenes debe ser cautelosa.

Monoterapia con darunavir/ritonavir

La terapia de mantenimiento con DRV/r en monoterapia frente a la triple terapia convencional, ha sido estudiada en profundidad en el estudio MONET [92]. En este estudio se comprobó inicialmente la no inferioridad de DRV/r frente a DRV/r asociada a dos ITIAN, para mantener la supresión viral a las 48 semanas de tratamiento. Posteriormente se prolongó el estudio hasta la semana 144 para comprobar la durabilidad de los resultados. El estudio se realizaba sobre 256 pacientes con carga viral suprimida al menos durante 6 meses previos al estudio, en tratamiento con triple terapia y sin historia de fracasos virológicos. Un brazo pasaba a monoterapia con DRV/r (127 pacientes) y el otro mantenía el DRV/r junto a los dos ITIAN (129 pacientes). En la semana 144 mantenían carga viral por debajo de 50 copias/ml, el 72% de los pacientes en monoterapia, frente al 78% de los pacientes que mantenían triple terapia. En este análisis no se pudo demostrar la no inferioridad de la monoterapia con DRV/r. De los pacientes que presentaron más de 50 copias/ml al menos una vez, 21 se encontraban en el brazo de la monoterapia y 13 en el de la triple terapia. De los 21 pacientes en

monoterapia, a 9 se mantuvo el tratamiento con DRV/r en monoterapia, a 7 se añadieron dos ITIAN y 5 cambiaron de tratamiento. De los 9 a los que se mantuvo el tratamiento con monoterapia todos tenían por debajo de 50 copias en la semana 144. Si se realiza el análisis por intención de tratar, es decir sin considerar los cambios como fracasos, en la semana 144 el 86% de los pacientes del brazo de la monoterapia y el 84% de los pacientes en triple terapia mantenían carga viral por debajo de 50 copias, por lo que en este análisis si se puede considerar la no inferioridad de la monoterapia con DRV/r.

En cualquier caso se demostraba la posibilidad de recuperar la supresión viral en los casos en los que se producía una elevación de la carga viral por encima de 50 copias/ml o bien manteniendo el tratamiento o bien intensificándolo con dos ITIAN.

Otra de las preocupaciones era la posibilidad de replicación viral en el sistema nervioso central, en aquellos casos en los que se producían repuntes en la carga viral con el consiguiente deterioro neurológico. Aunque en el momento actual en varios estudios parece no existir diferencias en fracaso virológico en SNC o deterioro neurológico en los pacientes en tratamiento con monoterapia, no obstante son necesarios más estudios a este respecto.

Conclusiones acerca de la monoterapia con IP potenciados

Podemos concluir por el momento, que la monoterapia con IP potenciados no se puede recomendar en ningún caso como terapia de inicio.

Los estudios en los que se evalúa la monoterapia como terapia de mantenimiento tiene resultados dispares y la mayoría de los estudios son en grupos pequeños de pacientes. Era necesario que se realizasen más estudios con mayor número de pacientes que permitieran obtener resultados más fiables mantenidos en el tiempo.

En un metanálisis realizado en 2011 [93] sobre 10 estudios pequeños se concluye que aunque es cierto que la monoterapia con IP potenciados constituye una alternativa que permite mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir los efectos adversos además de ser coste efectiva, es necesario solventar algunas dudas.

En los análisis por protocolo en muchos de los estudios analizados, no se ha podido demostrar la no inferioridad de la monoterapia frente a las terapias tradicionales, aunque sí en algunos estudios donde se realizaba el análisis por intención de tratar.

En más del 90% de los pacientes que presentaron fracasos virológicos, según este metanálisis, se recuperaba la supresión viral reintroduciendo la triple terapia previa sin aparición de resistencias, por lo que es necesario profundizar en estos estudios y valorar bien la selección de pacientes candidatos pues pueden ser una alternativa en el futuro para algunos pacientes.

Otra de las dudas era acerca del posible fracaso virológico en SNC dada la baja penetrancia de los IP a este nivel [94]. Existen varios estudios a este respecto, entre ellos uno publicado recientemente por el equipo del hospital La Paz [95], en el que se estudiaba si existían diferencias en la evolución neurocognitiva de los pacientes infectados según el número de antirretrovirales en sus regímenes de tratamiento. En este estudio se compararon pacientes con supresión de carga viral durante más de un año y se dividieron en dos grupos. En un brazo se encontraban en monoterapia con DRV/r o LPV/r y en el otro brazo con triple terapia. Se realizaba una evaluación neurocognitiva según el Global Deficit Score al inicio del estudio y al año, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Son necesarios por tanto más estudios y a más largo plazo que permitan definir mejor los pacientes que se pueden beneficiar de estas terapias y solventar aspectos controvertidos puestos de manifiesto en los estudios anteriores. Recientemente se ha publicado el estudio PIVOT [96] hasta el momento el más ambicioso en cuanto a dimensiones y seguimiento hasta ahora, que tiene resultados prometedores. Compara, en pacientes con supresión viral prolongada, el cambio a monoterapia con cualquier combinación de IP potenciado con ritonavir (DRV/r, ATZ/r o LPV/r) o continuar con el mismo tratamiento. Los resultados fueron de no inferioridad de la monoterapia con IP potenciado frente a mantener el tratamiento triple. En los casos en los que se producían repuntes virales, la reintroducción de la terapia previa devolvía la supresión viral. En este ensayo se ha demostrado por tanto, que el uso de la monoterapia con IP/r no compromete futuras opciones de tratamiento ni se asocia con empeoramiento de la situación clínica de los pacientes ni con efectos adversos significativos, por lo que

podría considerarse una alternativa aceptable en el manejo de los pacientes a largo plazo.

Tabla 3. Principales estudios de simplificación a monoterapia

	FARMACO/ESTUDIO CLINICO	CRITERIOS DE INCLUSION	DISEÑO Y OBJETIVOS	N	Brazos de comparación	RESULTADOS	CONCLUSIONES
MONOTERAPIA	LPV/r ESTUDIO MONARK	PACIENTES NAÏVE	Estudio prospectivo aleatorizado.OBJETIVO:CV <400 en la semana 24 y CV <50 en la semana 48	213	LPV/r monoterapia VS LPV/r+3TC/ZDV	En la semana 48 el 64% de los pacientes LPV en monoterapia alcanzaron el objetivo frente a el 75% del LPV/r+ZDV (Análisis ITT)	La monoterapia no es a día de hoy una opción en pacientes naïve.
	LPV/r ESTUDIO OK	PACIENTES PRETRATADOS. CV<50 copias/ml durante al ejmenos 6 meses. Sin resistencias a IP, con LPV en régimen anterior	Estudio aleatorizado controlado abierto. OBJETIVO:Mantener CV indetectable en la semana 48	42	LPV/r monoterapia	Manténían CV indetectable en la 48s el 81% de los pacientes del brazo de la monoterapia frente a 95% de los pacientes con triple terapia	La mayoría de los pacientes mantiene CV <50 copias. Todos los fracasos recuperaron respuesta virológica al volver a la triple terapia y no se asociaron mutaciones de resistencia en los genes de la proteasa
	LPV/r ESTUDIO OK04	PACIENTES PRETRATADOS. CV<50 copias/ml durante al ejmenos 6 meses. Sin resistencias a IP, con LPV+2 ITIAN	Comparar tasa de fracaso terapéutico en la semana 48	205	LPV/r+ 2 ITIAN VS LPV/r monoterapia	A las 48 semanas el 94% de los pacientes del brazo de la monoterapia mantenían respuesta frente a 90% del brazo de la triple terapia. EN el ITT análisis el 85% de los pacientes en monoterapia tenían respuesta viral frente al 90% de los paicentes en triple terapia	Más episodios de viremia de baja intensidad en el grupo de la monoterapia
	DRV/r ESTUDIO MONET	PACIENTES PRETRATADOS. CV<50 copias/ml 6 meses previos en tratamiento con TAR	Estudio no inferioridad. OBJETIVO: Mantener CV indetectable	256	DRV/r 800/100 mg qd vs DRV/r+2ITIAN	69% en el brazo de la monoterapia mantenían CV indetectable vs 75% con triple terapia. En el ITT 84% en el brazo de la monoterapia vs 83.5% en el de la triple terapia	Se demuestra la no inferioridad pero sólo en pacientes seleccionados con carga viral indetectable y buena adherencia y sólo en el análisis por intención de tratar (ITT)
	ATZ/r ESTUDIO DE LA ACTG (American Clinical Trials Group)	PACIENTES PRETRATADOS con CV indetectable en tratamiento con 3 fármacos uno de ellos IP	OBJETIVO: medir tasa de fracaso virológico a las 24 semanas de suspender ITIAN manteniendo solo monoterapia con ATZ/r.	36	ATZ/r EN MONOTERAPIA	91% Mantenía respuesta virológica en la semana 24. 9% de fracasos virológicos	Estudio de pequeñas dimensoines para poder obtener conclusiones relevantes. Ninguno de los fracasos se asoció a mutaciones de resistencia para IP

5.3.2 SIMPLIFICACIÓN A TERAPIAS DUALES

Las terapias duales se están planteando, cada vez con mayor frecuencia como estrategias de simplificación. La aparición de nuevos fármacos potentes y seguros, permiten pensar en la posibilidad de emplear terapias de menor número de fármacos manteniendo la misma eficacia que con la triple terapia clásica, tanto en pacientes naïve como en pacientes que ya reciben tratamiento.

Existen múltiples estudios con diferentes resultados que buscan demostrar la no inferioridad de las terapias duales, tanto en pacientes naïve como en pacientes pretratados, en comparación con la triple terapia clásica.

La mayoría de las terapias duales que han demostrado mayor eficacia hasta la fecha, se basan en el empleo de un IP potenciado, por su barrera genética elevada y eficacia asociado a un ITIAN, un ITINAN o a un antagonista del CCR5.

Varios estudios valoran emplear terapias duales prescindiendo de análogos de nucleótidos (ITIAN) [97]. Hasta el momento, los ITIAN constituyen el eje central del tratamiento antirretroviral. En todas las guías terapéuticas se aconseja el empleo de tres fármacos como terapia de inicio siendo dos de ellos ITIAN [98–101]. Preocupa no obstante, la toxicidad a largo plazo de los fármacos de este grupo, dada la duración indefinida del tratamiento.

Este hecho, junto con la aparición de nuevos fármacos seguros y eficaces ha planteado la construcción de nuevas estrategias terapéuticas que no incluyan ITIAN, tanto en terapias de inicio como en pacientes pretratados.

Existen muchos trabajos sobre simplificación a terapias duales que emplean combinaciones con lamivudina (3TC), por ser un potente fármaco de la familia de los ITIAN con excelente perfil de seguridad y tolerabilidad. Por ello, varios estudios valoran la combinación de lamivudina con un IP potenciado, como una posible terapia dual que mantenga la eficacia de la triple terapia y supere las desventajas de la monoterapia con IP potenciado, especialmente en pacientes que se encuentran suprimidos con TAR tradicional.

Otras terapias de simplificación también combinan el RAL por su buen perfil eficacia y seguridad con ETR, un IP potenciado o MVC.

1- Terapias duales sin análogos de nucleótidos (ITIAN):

1.1- Terapias duales sin ITIAN en pacientes naïve.

Con IP/r asociado a RAL destacan el estudio PROGRESS, SPARTAN, ACTG 5262, y el NEAT 001.

El estudio PROGRESS [102,103], comparaba en pacientes naïve, LPV/r asociado a RAL frente a TDF/FTC asociado a LPV/r. Se buscaba como objetivo primario, a las 48 y a las 96 semanas obtener carga viral por debajo de 40 copias/ml. Se incluían 206 pacientes naïve con cualquier recuento de CD4 y con carga viral por encima de 1000 copias/ml. El incremento de linfocitos T CD4+ fue similar en ambas ramas. El porcentaje de pacientes que habían alcanzado el objetivo en la semana 48, fue 83,2% el brazo de la biterapia frente al 84.8% en el de triple terapia. En la semana 96 el 68,6% de los pacientes de brazo de LPV/r asociado a TDF/FTC, y el 66,3% de los pacientes con biterapia fueron respondedores. La tolerancia y seguridad fue similar en ambas ramas. La hiperlipemia fue más frecuente en la rama LPV/r con RAL, aunque los pacientes de este brazo presentaron menor disminución del filtrado glomerular y de la densidad mineral ósea.

En el estudio SPARTAN [104] se comparaba la dosis experimental de ATZ 300 mg no potenciado dos veces al día asociado a RAL, con ATZ/r 300mg asociado a TDF/FTC. Se trataba de ver respuesta virológica a las 24 semanas a las 48 y a las 96, en pacientes naïve, con más de 5000 copias/ml. Se aleatorizaba 2:1, y el total de pacientes que se encontraban en el brazo del ATZ eran 61 frente a 30 en el brazo de asociación clásica de ATZ/r con TDF/FTC. La tasa de respondedores en el brazo de la biterapia fue similar al de la terapia clásica (82% fueron respondedores frente al 76% de la triple terapia). Cuatro pacientes de la rama de ATZ más RAL desarrollaron resistencia a RAL antes de la semana 24, ninguno más después de esta semana. La tasa de hiperbilirrubinemia fue significativamente mayor en el brazo ATZ más RAL (20,6% frente a 0).

Otros estudios como el ACTG 5262 estudiaba en 112 pacientes naïve con más de 5000 copias/ml la eficacia de la combinación de DRV/r asociado a RAL como posible terapia de inicio. Esta combinación se consideraba eficaz si la tasa de fracasos virológicos

era inferior al 35%. La tasa de fracaso virológico en la semana 48 fue del 26% en el análisis por intención de tratar, siendo más frecuente en pacientes con más de 100.000 copias/ml o menor número de linfocitos T CD4+. La respuesta fue por tanto, buena y con buena tolerancia en general, pero la resistencia a inhibidores de la integrasa fue frecuente en los fracasos virológicos (5 de los 28 fracasos virológicos) [105].

Más recientemente destaca el estudio NEAT 001. En este estudio se buscaba demostrar la no inferioridad de la terapia compuesta por RAL asociado a DRV/r frente a triple terapia con RAL asociado a dos ITIAN como terapia de inicio en pacientes naïve [106]. Para ello se reclutaron un total de 805 pacientes naïve, con carga viral de más de 1000 copias/ml, linfocitos T CD4+ por encima o igual a 500 células/ μ l sin presencia de antígeno de superficie para VHB y ausencia de mutaciones de resistencia para los fármacos. Se aleatorizaron 1:1 en dos brazos. A uno de los cuales se le administraba DRV/r 800/100 una vez al día asociado a RAL 800 dos veces al día y al otro se le administraba DRV/r en la misma dosis asociado a TDF/FTC una vez al día.

El objetivo primario era el tiempo hasta el fracaso, considerando como fracaso variables virológicas (cambio de tratamiento antes de la semana 32 por respuesta virológica insuficiente, presencia de más de 50 copias/ml en la semana 32 o en cualquier momento después de la semana 32) y clínicas (muerte por cualquier causa o aparición o recurrencia de una complicación definitiva de SIDA o aparición de cualquier evento no-SIDA).

El margen de no inferioridad se definió como una diferencia entre ambas estrategias no superior al 9%.

Los resultados fueron en el grupo del RAL el 17,4% habían fracasado en la semana 96 frente al 13,7% del grupo de triple terapia convencional. En un subgrupo de pacientes con CD4 por debajo de 200/ mm^3 el grupo del RAL fue inferior al de triple terapia. La frecuencia de efectos adversos importantes fue similar en ambos grupos. En el grupo del RAL, aparecieron mutaciones de resistencia a los inhibidores de la integrasa en cinco pacientes. Por tanto, se puede concluir que la terapia de RAL asociado a DRV/r podría ser una alternativa a la terapia con TDF/FTC más DRV/r particularmente en pacientes con CD4 por encima de 200 células/ μ l, pero son necesarios más estudios para contrastar estos hallazgos.

Con IP potenciado asociado a MVC destacan el estudio A4001078, el estudio VEMAN o el estudio MODERN, más reciente.

El estudio A4001078 estudia la eficacia de MVC asociado a ATZ/r con ATZ/r asociado a TDF/FTC [107]. Divide 121 pacientes naïve con CV por encima de 1000 copias/ml, con tropismo CCR5, divididos en dos brazos y el objetivo primario es obtener menos de 50 copias/ml en la semana 48. El 75% de los pacientes del brazo del MVC alcanzaron el objetivo frente a 84% de los pacientes del brazo de la triple terapia. No se detectaron resistencias ni cambios de tropismo pero hubo menor respuesta en aquellos pacientes con carga viral basal por encima de 100.000 copias/ml. Hubo también más efectos adversos sobre todo debido a la hiperbilirrubinemia en el brazo del MVC.

Estudio VEMAN también estudia la eficacia del MVC asociado a LPV/r frente a LPV/r asociado a TDF/FTC en 50 pacientes sin TAR previo [108]. Se aleatorizaron en dos grupos y se medía la CV a las 4, 12, 24 y 48 semanas. Los resultados en la semana 48 fueron que todos los pacientes del brazo del MVC tenían CV por debajo de 50 copias frente al 96% del grupo de la triple terapia. Había buena tolerabilidad en ambos grupos aunque presentaban mayor aumento de CD4+ los pacientes del MVC.

En el estudio MODERN [109], se comparaba la eficacia de MVC asociado a DRV/r frente a DRV/r asociado a TDF/FTC. Se aleatorizaron 1:1 un total 1600 pacientes en dos grupos en función del test elegido para realizar el análisis del tropismo viral, y cada uno de estos grupos a su vez en dos brazos, el de la terapia dual con MVC y el de triple terapia convencional. El objetivo era obtener CV por debajo de 50 copias/ml en la semana 48. Los resultados fueron que en la semana 48 habían alcanzado el objetivo el 77.3% de los pacientes del brazo del MVC frente al 86.8% de los pacientes con triple terapia, con similares cifras de linfocitos T CD4+ en ambos grupos.

Conclusiones:

Como terapia de inicio, las terapias duales sin ITIAN no son todavía una opción. Los ITIAN actuales son menos tóxicos y mejor tolerados, por lo que las terapias duales sin ITIAN no aportan más beneficios y pueden tener más efectos adversos y favorecer resistencias. En pacientes con carga viral elevada no son en ningún caso una alternativa por la alta tasa de fracasos virológicos.

1.2- Terapias duales sin ITIAN en pacientes que están suprimidos con TAR convencional:

Existen varios estudios, que exploran la posibilidad de simplificar a terapias duales más cómodas y con menores efectos adversos a pacientes que se encuentran suprimidos con TAR convencional. No es fácil seleccionar pacientes para este tipo de estrategias pues requieren buena adherencia, motivación y una historia de tratamientos y resistencias a fármacos que lo permitan.

En el estudio Multineka [110] se valoró en un pequeño grupo de pacientes suprimidos con TAR convencional, la retirada de los ITIAN y el cambio a una terapia con NVP asociada a LPV/r, para valorar la mejoría de la toxicidad mitocondrial y la redistribución de la grasa a las 48 semanas. Igualmente se valoraba así la eficacia de esta terapia y su perfil metabólico. Para ello dividieron 67 pacientes con estas características en dos grupos, 34 pacientes en el grupo de la NVP más LPV/r y 33 pacientes en el grupo de LPV/r asociado a dos ITIAN. Los resultados fueron mejoría de los parámetros mitocondriales en los pacientes del grupo de la NVP (mayor crecimiento del DNA mitocondrial y de la actividad de la COX). No hubo diferencias significativas en la distribución de la grasa, y en ninguno de los grupos hubo fracaso virológico. El efecto adverso más común fue la diarrea (tres casos en el grupo de la NVP frente a siete en el grupo del TAR con ITIAN).

El estudio Kite [111] estudiaba la posibilidad de simplificar en pacientes con carga viral suprimida en tratamiento con TAR convencional, a una terapia con LPV/r asociado a RAL. Para ello se aleatorizó 2:1 a 60 pacientes en dos brazos. En uno de ellos se cambiaba el TAR a LPV/r asociado a RAL y en el otro se mantenía TAR previo. El objetivo primario era la carga viral en la semana 48. Los resultados fueron que el 92% de los pacientes del brazo de la biterapia mantenía carga viral por debajo de 50 copias/ml frente al 88% de los pacientes del brazo del TAR convencional. La diarrea fue el efecto adverso más común (25% en el brazo del LPV y 5% en el del TAR previo). No hubo efectos adversos graves en ninguna de las ramas. Tampoco diferencias significativas en la densidad mineral ósea ni la distribución grasa. La pauta con RAL presentó mayores incrementos en triglicéridos y colesterol.

También con IP asociado a RAL destaca recientemente el estudio HARNESS. Este estudio, realizado en un total de 109 pacientes suprimidos en triple terapia, compara ATZ/r asociado a RAL frente a ATZ/r asociado a TDF/FTC. El objetivo era mantener la supresión viral a las 48 semanas. El 80,6 % en el grupo de la biterapia frente al 94,6% en el grupo de la triple terapia en el análisis por intención de tratar.

Estudio de Calin R. et al, es un estudio retrospectivo no comparativo. En él se estudia a 18 pacientes que cambian su TAR a RAL asociado a ETR. El objetivo primario era ver si había fracaso virológico en la semana 48. El resultado fue que 16 de 18 mantenía carga viral por debajo de 50 copias/ml [112].

El estudio de Burgos et al [113] realizado en nuestro país, es un estudio retrospectivo de 131 pacientes infectados por VIH 1 que estaban suprimidos con triple terapia que cambiaban a una terapia dual de mantenimiento que contenía un IP/r más un segundo fármaco, siendo en 62 de los 131 pacientes un fármaco distinto a ITIAN, en tres hospitales españoles. La mediana de los pacientes incluidos en el estudio era de 14 años en tratamiento y 5 regímenes diferentes. Las razones de la simplificación fueron en 46,6% toxicidad de ITIAN, resistencia a 3TC/FTC en 16,8%, y simplificación por otras causas 36,6%. En la semana 96 más del 90% mantenían respuesta virológica especialmente en pacientes que llevaban más tiempo suprimidos con triple terapia y que no hubieran estado nunca con linfocitos T CD4 + por debajo de 100 células/ μ l.

Hasta el momento, todavía hay poca evidencia demostrada que permita a estas pautas ser alternativa real a la triple terapia, son necesarios más estudios al respecto.

Tabla 4. Principales estudios de simplificación con biterapias sin ITIAN

TERAPIAS DUALES SIN ITIAN	PRIMERA LINEA	ESTUDIO	TERAPIA DUAL PROPUESTA	TERAPIA DE COMPARACIÓN	N	OBJETIVOS	RESULTADO
		PROGRESS	LPV/R+RAL	LPV/r+ TDF/FTC	206	CV <40 copias/ml semana 48	Alcanzaron el objetivo el 83.2% de los pacientes de la rama del RAL vs 84.8% en la triple terapia (ITT-TLOVR)
		SPARTAN	ATZ BD+RAL	ATZ/r+ TDF/FTC	91. aleatorizados 2:1	ESTUDIO PK. CV<50 copias/ml en la semana 24. secundario en la semana 48 y 96	Alcanzaron el objetivo 82% de los pacientes con biterapia vs 76% de los pacientes con triple terapia. Más casos de hiperbilirrubinemia en el brazo ATZ/RAL.
		ESTUDIO ACTG 5262	DRV/r QD+ RAL	NO	112	Fracaso virológico en semana 24 y semana 48	Alcanzaron el objetivo el 71% en el análisis por intención de tratar y el 61% en análisis modificado (pérdidas igual a fracasos)
		Estudio A4001078	MVC+ATV/r	TDF/FTC+ATV/r	121	CV<50copias/ml semana 48	83.6% alcanzaron el objetivo en el brazo de la triple terapia vs 74.6% en el brazo del maraviroc
		Estudio VEMAN	MVC+LPV/r	LPV/r+ TDF/FTC	50	CV en la semana 48	Todos los pacientes del brazo del MVC tenían CV por debajo de 50 copias en la semana 48
		Estudio MODERN	MVC+DRV/r	MVC+TDF/FTC	1600	CV<50 copias/ml semana 48	77.3% en e brazo del MVC vs 86.8% con similares cifras de CD4 e ambos grupos
	TRATAMIENTO PREVIO	Estudio Multineka	NVP+LPV/r	2 ITIAN+LPV/r	67	Prámetros mitocondriales, redistribución de la grasa eficacia y perfil lipídico a las 48 semanas	En el grupo de la NVP mejoría del ADN mitocondrial y en la actividad de la COX . El 81% de este grupo mantuvieron la la respuesta virológica. No hubo cambio significativos en la grasa corporal y los lípidos entre ambos grupos.
		Estudio KITE	LPV/r +RAL	TAR estándar con IP ó ITINAN	60	CV <50 copias/ml en la semana 48. Perfil lipídico	CV: No hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Mayos aumento de TG en el grupo del RAL.
		Estudio Calin	ETR+RAL	NO	18	Tasa de fracaso virológico en la semana 48	Todos los pacientes que concluyeron el estudio (15/18) mantuvieron la supresión viral. Leve mejoría del perfil lipídico en algunos pacientes en el brazo del RAL
		HARNESS	RAL+ ATZ/r	ATZ/r+ TDF/FTC	109	CV<50copias/ml semana 48	En el ITT: 80.6% de los pacientes del brazo del RAL vs 94.6% de los pacesintes en triple terapia

2- Estudios con terapias duales que incluyen lamivudina (3TC)

Las terapias duales que incluyen lamivudina (3TC) tienen la ventaja de la menor toxicidad, que permite preservar otras opciones futuras de TAR, menos coste, al tratarse de un fármaco bien conocido y comercializado desde hace muchos años, con amplia experiencia de uso y con pocas interacciones. Tiene en contra la ausencia de combos o la eficacia y seguridad a largo plazo.

2.1- Terapias duales con lamivudina (3TC) en pacientes naïve

Destaca el estudio LOREDA [114]. Se trataba de un estudio prospectivo en 39 pacientes naïve con carga viral por encima de 2000 copias/ml, y linfocitos T CD4+ por encima de 50 sin coinfección por virus hepatitis B ni resistencias a 3TC. El objetivo primario era obtener carga viral por debajo de 50 copias/ml en la semana 48 de tratamiento. Se administró 3TC 300 mg asociado a LPV/r 400/100mg. Completaron el estudio 27 de los 39 pacientes. A las 48 semanas había respuesta en 69% de los pacientes en el análisis por intención de tratar. Hubo 5 fracasos virológicos, todos en la semana 24 y 5% de efectos adversos gastrointestinales no graves que abandonaron el estudio por este motivo.

También en pacientes naïve, el estudio GARDEL [115] realizado en 19 países estudiaba la no inferioridad de la terapia dual con LPV/r asociado a 3TC frente a triple terapia basada en LPV/r más 3TC asociado a otro ITIAN. Los criterios de inclusión eran tener carga viral por encima de 1000 copias/ml y el objetivo principal respuesta virológica a las 48 semanas. Se reclutaron 217 pacientes en el brazo de la terapia dual, frente a 209 pacientes en la triple terapia. El resultado fue 88,3% de los pacientes de la terapia dual y el 83,7% de los pacientes con triple terapia alcanzaron supresión viral en la semana 48 demostrando la no inferioridad. En los pacientes con carga viral por encima de 100.000 copias/ml, también obtuvieron resultados similares en ambos grupos (87,2% en el grupo de terapia dual frente a 77,9% en el de triple terapia). Efectos adversos fueron documentados en ambos grupos (65 en el de la terapia dual frente a 88 en el de la triple terapia) dos de ellos serios, ambos en el grupo de la terapia dual y atribuibles al tratamiento.

En función de estos resultados podemos afirmar que en determinados pacientes y situaciones, a la espera de más estudios que así lo confirmen, se podría considerar esta terapia como tratamiento en pacientes naïve.

2.2- Terapias duales con lamivudina en pacientes suprimidos con TAR convencional:

En pacientes pretratados existen varios estudios de pequeñas dimensiones que exploran la eficacia de la asociación de 3TC con IP potenciado, como el estudio ATLAS (terapia dual con ATZ/r+3TC) o el de Casado [116] (cambio de triple terapia con IP/r y dos ITIAN a un IP/r más 3TC). En el estudio ATLAS [117,118] se cambiaba a 40 pacientes

que estaban recibiendo triple terapia con ATZ/r más dos ITIAN, a ATZ/r asociado a 3TC. En este estudio sólo un paciente presentó fracaso virológico en la semana 48 y dos en la semana 144. Los parámetros lipídicos y el filtrado glomerular mejoraron. En el estudio ATLAS modificado, (266 pacientes) se compara en el grupo de la biterapia ATZ/r+3TC, con un grupo que combina ATZ/r con dos ITIAN [119]. Alcanzaron la supresión viral en la semana 24 el 91,7% de los pacientes del grupo de la biterapia, frente al 85,1% de los pacientes de la triple terapia en el análisis por intención de tratar.

Recientemente destacan el estudio SALT y el OLE que exploran la no inferioridad de terapias duales con ATZ/r o LPV/r asociados a 3TC frente a la triple terapia.

El estudio SALT busca demostrar la no inferioridad de ATZ/r asociado a 3TC frente a triple terapia en pacientes suprimidos con TAR clásico [120]. Se reclutaron un total de 282 pacientes. Los criterios de inclusión fueron pacientes sin historia de fracasos de tratamiento o resistencias, que tuvieran carga viral por debajo de 50 copias/ml al menos en los últimos seis meses, sin infección por VHB. Se randomizaron los pacientes 1:1 a tratamiento con ATZ/r 300/100 oral una vez al día asociado a 3TC 300 una vez al día o a tratamiento con ATZ/r en las mismas dosis y posología, asociado a dos ITIAN a criterio de los investigadores.

El objetivo primario era la respuesta virológica (menos de 50 copias/ml) en la semana 48. Los resultados fueron el 84% de los pacientes del grupo de la terapia dual presentaron respuesta virológica frente a 78% de los pacientes del grupo de la triple terapia, demostrando no inferioridad. El 5% de los pacientes presentaron algún efecto adverso, en similar proporción en ambos grupos. Hubo efectos adversos grado 3-4 en ambos grupos en similar proporción (hiperbilirrubinemia el más frecuente 51% en el grupo de la terapia dual y en el 50% en el grupo de la triple terapia). Hubo menos abandonos en el brazo de la terapia dual. Por tanto se puede concluir que se trata de una estrategia de simplificación a considerar en pacientes seleccionados, por su eficacia, seguridad, tolerabilidad y coste.

El estudio OLE, buscaba demostrar la no inferioridad de LPV/r+3TC, para mantener supresión viral en pacientes tratados con LPV/r+3TC asociado a otro ITIAN [121]. Los criterios de inclusión eran pacientes infectados por VIH en tratamiento con tripe terapia que incluyera LPV/r más 3TC y un tercer ITIAN, que tuvieran carga viral por debajo de

50 copias/ml durante al menos los últimos 6 meses, y que no hubieran presentado fracaso con estos fármacos ni tuvieran antígeno de superficie de VHB. Se reclutaron 250 pacientes que fueron aleatorizados 1:1 en dos grupos: 127 mantuvieron tratamiento con triple terapia y 123 cambiaron a terapia dual con LPV/r 400/100 dos veces al día más lamivudina 300 una vez al día. El objetivo primario era mantener la supresión viral (menos de 50 copias/ml) a las 48 semanas. Los resultados fueron el 87,8% de los pacientes del brazo de la terapia dual mantuvieron supresión viral frente a 86,6% en el grupo de la triple terapia. Efectos adversos se registraron en 4% de los pacientes del brazo de la terapia dual frente a 7% en el grupo de la triple terapia. Por tanto se concluyó la no inferioridad de la terapia dual con LPV/r asociada a lamivudina frente a la triple terapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con supresión viral.

Tabla 5. Principales estudios de simplificación a biterapia con 3TC

TERAPIAS DUALES CON 3TC	PRIMERA LÍNEA	ESTUDIO	TERAPIA DUAL PROPUESTA	TERAPIA DE COMPARACIÓN	N	OBJETIVOS	RESULTADO
		LOREDA	3TC+LPV/r	NO	39	CV<50 copias en la semana 48	66% de los pacientes alcanzaron el objetivo en el análisis ITT. Modificado (OT)el 81.3%
		GARDEL	3TC+LPV/r	3TC+ ITIAN+LPV/r	426	CV<50 copias en la semana 48	En el ITT análisis, el 88.3% de los paicentes del brazo de la biterapia alcanzaron el objetivo vs 83.7%. Se obtuvieron resultados similares también en el subgrupo de pacientes con carga viral >100.000 copias.
	TRATAMIENTO PREVIO	ATLAS	3TC+ATZ/r	NO	40	Fracaso virológico en la semana 48	Solo un fracaso en la semana 96 y probablemente por baja adherencia
		ATLAS modificado	3TC+ATZ/r	ATZ/r+ 2 ITIAN	266	CV <50 copias/ml en la semana 24	91.7% de los pacientes del grupo de la terapia dual vs 85.1% de los pacientes de la Triple terapia alcanzaron el objetivo.
		SALT	3TC+ATZ/r	ATZ/r+ 2 ITIAN	287	CV <50 copias/ml en la semana 48 y 96	84% de los pacientes del brazo de la terapia dual alcanzaron el objetivo vs 78% de los pacientes del brazo de la triple terapia. No inferioridad.
		OLE	3TC+LPV/r	3TC+LPV/r+ITIAN	250	CV<50 copias en la semana 48	Alcanzaron el objetivo el 87.8% de los pacientes del brazo de la terapia dual vs el 86.6% de los pacientes en triple terapia. No inferioridad
		CASADO	3TC+IP/r	NO	44	Pacientes sin fracaso a las 48 semanas	2/40 pacientes presentaron fracaso. No hubo abandonos por efectos adversos.

Conclusiones acerca de las terapias duales:

En primer lugar, se puede observar que la mayoría de los estudios de simplificación a terapias duales se realizan empleando un IP potenciado asociado a un segundo fármaco, por lo que son estas pautas de las que hay mayor evidencia en la literatura en el momento actual.

Se puede afirmar a la luz de estos datos, que las terapias duales sin ITIAN, todavía no han demostrado garantías de eficacia y seguridad suficiente ni en pacientes naïve, especialmente en aquellos pacientes con cargas virales elevadas, ni como terapias de mantenimiento. Pese a ser prometedoras y en algunas situaciones deseables para evitar toxicidades de los ITIAN, hace falta mayor evidencia. Los estudios han de ser de mayores dimensiones y demostrar la durabilidad de los resultados en el tiempo.

No obstante, las terapias basadas en un IP potenciado asociado a lamivudina, pueden ser una alternativa en algunos pacientes. Especialmente como estrategia de simplificación, para mejorar calidad de vida y efectos adversos, y probablemente como terapia de inicio, aunque en este punto quedan todavía dudas que solventar. En cualquier caso, al

igual que las terapias duales sin ITIAN son necesarios más estudios que demuestren estos beneficios y la durabilidad de las respuestas.

Conclusiones sobre las estrategias de simplificación del TAR

La aparición del TAR, ha supuesto un cambio en la historia natural de la infección por VIH. De ser una enfermedad devastadora y mortal a pasado a transformarse en una enfermedad crónica, y este hecho a su vez, ha supuesto la aparición de nuevos desafíos para la comunidad científica. Entre ellos, el TAR prolongado ha planteado nuevas dificultades. Se trata de un tratamiento indefinido, que además está compuesto por varios fármacos, lo que supone dificultades en la posología e interacciones que dificultan la adherencia al tratamiento. Además la presencia de efectos adversos dificulta enormemente el manejo del mismo. Las limitaciones que plantea el tratamiento, la aparición de nuevos fármacos con mejores perfiles de tolerabilidad y eficacia así como la experiencia acumulada en estos años, han permitido que se planteen nuevas estrategias de tratamiento.

En pacientes con buen control inmunoviroológico se han planteado regímenes de simplificación, a través de diferentes estrategias. Entre ellas está disminuir el número de fármacos para mejorar la tolerancia al tratamiento y la toxicidad, así como disminuir los efectos adversos, mejorando así la adherencia al mismo. También se consigue con estas estrategias preservar familias de fármacos para el futuro, lo cual es importante teniendo en cuenta la duración indefinida del tratamiento y la posible aparición de resistencias.

La simplificación del TAR a monoterapia o biterapia podría ser por tanto, una estrategia segura, eficaz, sostenible y coste eficiente en la práctica clínica en España. Por todo esto nuestro trabajo busca estudiar en pacientes con buen control inmunológico en tratamiento con triple terapia, las implicaciones clínicas de la simplificación a monoterapia y a biterapia.

II - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La simplificación del TAR en pacientes con VIH que han alcanzado la supresión virológica es una estrategia segura y eficaz en la práctica clínica actual. Por tanto, el riesgo de fracaso virológico y el riesgo de sufrir complicaciones clínicas definitorias de SIDA y no definitorias de SIDA no diferirá en sujetos en los que se simplifica el tratamiento a monoterapias o biterapias respecto a aquellos pacientes que permanecen en tratamiento triple.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Comparar el efecto de las monoterapias y biterapias basadas en IP potenciado sobre el riesgo de fracaso virológico, complicaciones clínicas graves (definitorias y no definitorias de SIDA), muerte y de un desenlace combinado de los anteriores.

Objetivos secundarios

- Determinar si el uso de biterapias sin IP potenciado influye en el efecto observado de las biterapias sobre el riesgo de fracaso virológico, complicaciones clínicas graves (definitorias y no definitorias de SIDA), muerte y de un desenlace combinado de los anteriores.
- Describir la tasa de simplificación a monoterapias y biterapias en pacientes en supresión virológica a las 48 semanas de TAR.
- Describir las monoterapias y biterapias empleadas en CoRIS.
- Comparar las características de los pacientes en los que se simplifica el TAR respecto a los que se mantienen en tratamiento triple durante todo el seguimiento.

III - MATERIAL Y MÉTODOS

1- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional realizado en la cohorte de adultos seropositivos de la red española de investigación en SIDA (CoRIS).

2- POBLACIÓN Y ÁMBITO DE ESTUDIO

La población de estudio está constituida por todos los pacientes incluidos en la cohorte española CoRIS [122].

La red española de investigación en SIDA (RIS) es una estructura organizada para la investigación en VIH/SIDA cuyo objetivo es garantizar una investigación coordinada y multidisciplinar de gran calidad, y de esta manera incentivar la mejora continua de los resultados del sistema nacional de salud. CoRIS es una cohorte abierta en el marco de RIS, prospectiva y multicéntrica, de pacientes adultos VIH positivos confirmados, naïves al tratamiento antirretroviral en el momento del reclutamiento y que proceden de centros de atención VIH públicos. CoRIS está asociada a un biobanco (repositorio de muestras biológicas). Incorpora científicos de investigación básica, inmunólogos, virólogos, estadísticos, epidemiólogos y clínicos.

En esta cohorte participan 28 centros públicos de 13 de las 17 comunidades autónomas (27 hospitales y una clínica de atención a enfermedades de transmisión sexual y VIH). Todos comités éticos para la investigación de estos centros han autorizado su participación en CoRIS.

Los criterios de inclusión para que un paciente entre en CoRIS son los siguientes: edad mayor de 13 años, confirmación de infección por VIH y ser naïve al TAR en el momento de la inclusión. Todos los pacientes incluidos han de firmar un consentimiento. Los datos recogidos en CoRIS son actualizados anualmente. Cada dos años se realiza una auditoría externa del 10% de los datos.

3- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión

Del total de pacientes incluidos en CoRIS, se seleccionaron aquellos que cumplieron los siguientes criterios:

- TAR triple durante al menos 48 semanas.
- Haber alcanzado la supresión virológica a las 48 semanas de TAR.

Criterios de exclusión:

- No haber tenido complicaciones SIDA o no-SIDA graves previamente al inicio del TAR
- Uso de terapias con menos de tres fármacos no basadas en IP potenciado.

4- PERIODO DE ESTUDIO

El estudio está realizado abarcando todo el tiempo de seguimiento de los pacientes en CoRIS, lo que incluye desde enero de 2004 hasta la actualización más reciente de la base de datos en la que se incluyen pacientes hasta mayo de 2014.

5- DEFINICIÓN DE LOS DESENLACES ANALIZADOS Y VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables dependientes:

Se utilizaron las siguientes definiciones para el análisis de los desenlaces:

-Fracaso virológico:

- Aparición de dos cargas virales de VIH (CV) >50 copias/ml consecutivas.
- CV >50 copias/ml al año de TAR
- Cambio de TAR en presencia de CV >50 copias/ml.

-Progresión clínica: aparición de complicaciones definitorias de SIDA o una complicación no definitoria de SIDA grave (infarto agudo de miocardio, ictus, enfermedad renal avanzada (tasa de filtración glomerular <15 ml/min/1,73m²), cirrosis o neoplasias no definitorias de SIDA)

-Muerte.

-Desenlace combinado: desarrollo de fracaso virológico, progresión clínica o muerte, según las definiciones anteriores.

Variables independientes:

En toda la población se recogió la siguiente información: sexo, edad, hospital donde el paciente fue incluido en la cohorte, año de entrada en la cohorte, grupo de riesgo para infección por VIH, país de origen, mayor nivel educativo alcanzado a la entrada en la cohorte, enfermedades a la entrada en la cohorte, nadir de CD4, CV, pautas de tratamiento antirretroviral con fechas de inicio y de finalización, complicaciones definitorias de SIDA y no definitorias de SIDA durante el seguimiento.

Se ha identificado el número de fármacos antirretrovirales en cada pauta de TAR, de acuerdo con las siguientes definiciones:

- Monoterapia: Pacientes tratados únicamente con IP potenciado.
- Biterapia: Pacientes tratados con dos fármacos antirretrovirales, siendo uno de ellos un IP potenciado.
- Triple terapia: Pacientes en tratamiento con tres fármacos antirretrovirales (excluyendo el ritonavir).

Del mismo modo, se han identificado los sujetos en los que se simplifica el TAR en algún momento de su seguimiento respecto a los que se mantienen siempre en tratamiento por triple, de acuerdo con las siguientes definiciones:

- Grupo 1: pacientes que en algún momento han sido tratados con monoterapia.
- Grupo 2: pacientes que en algún momento han sido tratados con biterapia pero no con monoterapia.
- Grupo 3: pacientes que han sido tratados con terapia triple durante todo el seguimiento.

6- RECOGIDA DE DATOS

En todos los pacientes incluidos en la cohorte, los datos clínicos y los parámetros biológicos se actualizan con una periodicidad de 6 ± 2 meses. El seguimiento finaliza cuando se produce el fallecimiento, el cambio de centro de seguimiento a uno no perteneciente a la cohorte, o la no comparecencia del paciente a las visitas programadas, aunque se contempla la reinclusión de los pacientes cuando se reanudan las revisiones.

Existe un conjunto mínimo de datos que se obtienen mediante dos cuestionarios estructurados, uno para la información referida a la entrada en la cohorte y otro para los

seguimientos semestrales (Tabla 6). La obtención de los datos se realiza durante las visitas rutinarias del paciente a las consultas del hospital.

Tabla 6. Cuestionario de entrada y seguimiento en CoRIS

Variables	Ingreso	Seguimiento
Sociodemográficas		
Sexo	X	
Fecha de nacimiento	X	
Lugar de Origen	X	
Nivel de estudios	X	
Epidemiológicas		
Mecanismo más probable de infección	X	
Fecha de la primera prueba VIH positiva, (autorreferida o documentada)*	X	
Clínicas		
Estadio clínico CDC (1993)**	X	X
Enfermedades definitorias de SIDA	X	X
Otras enfermedades de interés	X	X
Analíticas		
Recuento (número y porcentaje) de linfocitos T CD4+	X	X
Carga viral	X	X
Serologías de hepatitis B, C y sífilis	X	X
Prueba de la tuberculina	X	X
Terapéuticas		
Inicio y pauta de TAR	X	
Modificaciones de TAR		X
Profilaxis antituberculosa	X	
Vacunación contra neumococo y VHB	X	
Fin de seguimiento		
Fecha y motivo		X
Causa de muerte		X
*VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana		
**CDC: Center for Disease Control and Prevention		

La información se recoge en CoRIS en una base de datos creada ad hoc que incluye todas las variables basales y de seguimiento, y que está a disposición de todos los centros. Con el fin de facilitar la recogida de datos y no generar esfuerzos adicionales, los hospitales tienen la posibilidad de enviar los cuestionarios de inclusión y de seguimiento en papel, grabados en el formato de base de datos de la cohorte o en otro formato que sea convertible. Tras la recepción de los datos el centro coordinador los

transfiere a una serie de ficheros con estructura común para todos los centros. Para conectar toda la información referida a un mismo paciente y evitar duplicidades se utiliza un código unívoco que combina las iniciales del paciente, la fecha de nacimiento y el sexo. Los ficheros se actualizan con los datos enviados por los hospitales cada 6 meses, tanto de pacientes nuevos como del seguimiento de los pacientes ya incorporados.

Para garantizar la validez de la información y la homogeneidad entre centros se llevan a cabo varios controles de calidad. Existe un protocolo escrito con la definición de las variables que se ha difundido a todos los participantes, y se realizó el adiestramiento de las personas encargadas de la recolección de los datos. Toda la información que se recibe en el centro de coordinación de datos se somete a un programa de detección automática de incongruencias, datos fuera de rango y duplicados. El listado resultante es remitido al responsable del hospital que envió la información para la verificación de los datos en la historia clínica del paciente, y la corrección, si procede, de la base de datos. Tras cada actualización se fusionan los datos de todos los hospitales en una base de datos única que vuelve a someterse al control de calidad para detectar errores y duplicados entre centros. Cada dos años se realiza una auditoría externa del 10% de los pacientes de cada centro, seleccionados aleatoriamente, en la que se compara la información registrada con la que constaba en la historia clínica.

7- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de la cohorte fue aprobado por el comité ético de cada hospital participante. En el momento del reclutamiento del paciente se solicita su consentimiento informado por escrito y se archiva en su historia clínica. Toda la información que se envía desde los hospitales es anónima, sin que sea posible identificar al paciente más que en su hospital de referencia.

Para el presente estudio, se realizó un protocolo de investigación para la solicitud de cesión de datos que fue evaluado favorablemente por el Comité Científico de CoRIS. Del mismo modo, se solicitó la aprobación del estudio en el Comité de Ética asociado al centro desde donde se originó la propuesta (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), que fue informado favorablemente (número de aprobación CEIC: 282/15).

8- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas que siguen una distribución normal se resumen con su media y su desviación estándar (DE) y las variables que no siguen una distribución normal se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Para analizar la asociación cruda entre los distintos desenlaces y el tipo de pauta durante la que acontecieron, se utilizaron modelos de regresión logística multinivel considerando el tipo de tratamiento como un efecto fijo y cada sujeto como un efecto aleatorio. Esta estrategia de modelización permitió estimar el efecto crudo de cada una de las pautas de un mismo sujeto sobre el desenlace. Como medida de efecto se calculó el *Odds Ratio* (OR) junto a su intervalo de confianza (IC) al 95%. Para comparar las diferencias entre los sujetos que en algún momento habían simplificado el TAR respecto a los que nunca habían simplificado, se utilizaron pruebas de chi cuadrado para las variables categóricas, y pruebas de Kruskal-Wallis para las variables continuas.

Para cada uno de los desenlaces estudiados se estudió su frecuencia en el total de la población estudiada, la frecuencia de cada desenlace por tipo de pauta (en el total de pautas) y la frecuencia de cada desenlace por sujeto en función de haber simplificado o no en algún momento el TAR. Se calculó el seguimiento en pacientes-año y la tasa de incidencia para cada uno de los desenlaces global y por grupo de tratamiento. Se expresa el tiempo de seguimiento como la mediana del tiempo de los sujetos censurados que no desarrollaron cada uno de los desenlaces estudiados.

Para la comparación de funciones de supervivencia se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox y regresiones de riesgos competitivos, en las que se consideró la muerte como desenlace competitivo. La variable desenlace fue el tiempo hasta el fracaso virológico, tiempo hasta la progresión clínica, tiempo hasta la muerte y tiempo hasta el desenlace combinado (cualquiera de los anteriores). Se utilizaron métodos de Kaplan-Meier para variables tiempo-dependientes (tipo de tratamiento) para calcular las probabilidades de cada uno de los desenlaces globales y por grupo de tratamiento y las probabilidades acumuladas. Se compararon las funciones de supervivencia mediante la prueba de Log-Rank.

Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para comparar las probabilidades de cada desenlace por grupo de tratamiento. Se consideró la variable "tipo de TAR" (de tres categorías: monoterapia, biterapia, tratamiento triple) como variable *dummy*. La probabilidad acumulada se expresa como *Hazard Ratio* (HR) con su IC 95%. A continuación, se ajustó el modelo por los posibles factores de confusión, basándose en el análisis descriptivo de los grupos y en la literatura. Los modelos se ajustaron por las siguientes variables: sexo, edad, duración de la infección por VIH antes del inicio del TAR, año de inicio de TAR, tiempo acumulado de TAR, número de pautas recibidas y nadir de linfocitos T CD4+. Para el desenlace de mortalidad, debido al menor número de eventos, solo se ajustó el modelo por menor número de variables. Finalmente, se repitió el análisis ajustado incluyendo todas las biterapias, independientemente del uso de IP potenciado. La asunción de riesgos proporcionales se validó inspeccionando los gráficos basados en los residuos de Schoenfeld y calculando su significación estadística.

Para controlar el efecto de la muerte como evento competitivo para los desenlaces de fracaso virológico y progresión clínica, se siguió una estrategia de modelización similar a la anterior con análisis de regresión de riesgos competitivos.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error a menor a 0.05. El paquete estadístico para el análisis fue STATA v. 13.0

IV - RESULTADOS

1- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA COMPLETA DE CoRIS

Se reclutaron en CoRIS desde enero de 2004 hasta el 30 de mayo de 2014 un total de 10.469 pacientes procedentes de 45 centros públicos de nuestro país. En la tabla 6 se recogen las principales características epidemiológicas de los pacientes.

Del total de los pacientes reclutados en CoRIS el 16,6% eran mujeres frente al 88,3% de hombres. La población era joven, con una media de edad de $36,2 \pm 10$ años, y más de la mitad de los pacientes tenían estudios medios o superiores. La mayoría de los pacientes eran de origen español (67,6%) y la vía de transmisión más importante fue la sexual (87,1%), siendo la vía homo o bisexual (HSH) la más frecuente (57,7%).

En la tabla 7 se resumen los aspectos más relevantes respecto a la infección por VIH de los pacientes que forman parte de CoRIS. El 73,3% estaba recibiendo TAR y sólo el 15,2% han sido diagnosticados de SIDA durante el seguimiento. La mediana del nadir de linfocitos T CD4+ era de 286 células/ μ l [rango intercuartílico (RIC) 160-415 células/ μ l]. El tiempo de VIH, desde la primera prueba positiva hasta su inclusión e inicio de seguimiento en CoRIS fue en general breve, con una mediana de 1mes (RIC 0-4 meses).

Tabla 6. Características demográficas de los pacientes reclutados en CoRIS.

N = 10.469	
Edad (años) *	36 (10)
Hombres/mujeres [N, (%)]	83,4/16,5
Modo de infección [N, (%)]	
Homo/Bisexual (HSH)	57,7
Usuario de drogas inyectadas (UDI)	9,5
Contacto heterosexual (HSM)	29,4
Otro	0,9
Desconocido	2,3
Origen [N, (%)]	
España	67,6
Europa	5,3
Asia	0,5
Latinoamérica	17,6
América del Norte	0,2
Oceanía	0,05
Africa	6,3
Desconocido	2,1
Año de inclusión en CoRIS [N, (%)]	
2004-2006	22,9
2007-2009	31,1
2010-2012	30,2
2013-2014	15,2
Nivel de estudios [N, (%)]	
Sin estudios	4,1
Primaria completa	10,1
Secundaria obligatoria completa	19
Bachillerato completo	22,7
Universitarios o superiores	23,7
Otro	7,2
Desconocido	13
<i>*Media y desviación estándar (DE)</i>	

Tabla 7: Características relevantes respecto a la infección por VIH de los pacientes reclutados en CoRIS.

N = 10.469	
Naïve a su entrada en la cohorte [N, (%)]	10.469 (100)
En tratamiento antirretroviral [N, (%)]	7.675 (73,3)
Diagnóstico de SIDA [N, (%)]	1.601 (15,2)
Tiempo de VIH hasta inclusión en CoRIS (meses) [p50 (p25-75)]	1 (0-4)
Linfocitos T CD4+ nadir (células/μl) [p50 (p25-75)]	286 (160-415)
Porcentaje linfocitos T CD4+ nadir [p50 (p25-75)]	17 (11-23)

2- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ANALIZADA

A continuación se muestra un esquema de la selección de sujetos incluidos en el estudio.

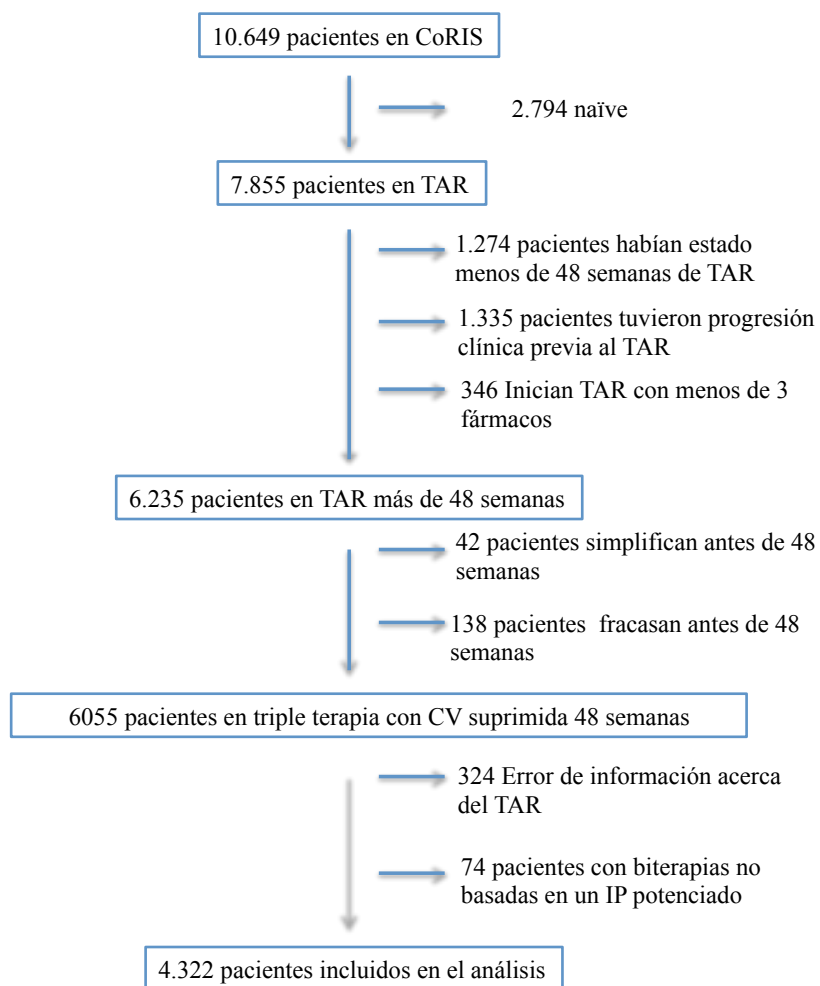


Figura 3. Esquema de la selección de la muestra

Del total de pacientes de CoRIS, 2.794 pacientes fueron excluidos por no haber recibido TAR.

Un total de 1.335 pacientes fueron excluidos por haber tenido alguna complicación definitoria de SIDA o no-SIDA previo al inicio del TAR. En el 90,2% de los casos (1.201 pacientes) la complicación fue la aparición de una o varias enfermedades definitorias de SIDA. El resto de pacientes presentaron alguna complicación no-SIDA: 12 pacientes (0,9%) tuvieron un infarto agudo de miocardio (IAM), 43 pacientes (3,2%) fueron diagnosticados de cirrosis, 9 de insuficiencia renal avanzada (0,7%) y 7 pacientes (0,5%) tuvieron un ictus.

Otros 2.198 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión predeterminados acerca del TAR: en 42 pacientes se simplificó antes de 48 semanas de tratamiento, 346 pacientes iniciaron TAR con menos de tres fármacos, en 324 casos las pautas fueron consideradas erróneas o no analizables a criterio del investigador. Estas pautas descartadas incluyeron monoterapias no basadas en IP potenciado y biterapias con dos análogos de nucleósidos o dos IP/r. Se excluyeron además 1.274 sujetos que habían recibido TAR durante menos de 48 semanas, 74 pacientes con biterapias no basadas en un IP potenciado y 138 pacientes habían desarrollado fracaso virológico antes de cumplir 48 semanas de tratamiento. En total se analizaron 4.322 pacientes.

1- Características sociodemográficas

Las características demográficas de los pacientes analizados están recogidas en la tabla 8. Al igual que en la muestra de la cohorte completa, se observa un predominio de varones (82%) frente a mujeres y la media de edad es también similar (37años \pm 9,8).

La mayoría de los pacientes eran de origen español (69,8%) teniendo también una presencia importante los pacientes de origen latinoamericano (17,1%). El 24% de los pacientes eran universitarios o titulados superiores.

Con respecto a la vía de transmisión del VIH, sigue siendo predominantemente la sexual, siendo la vía homo/bisexual la más frecuente (57,6%) seguida de la vía heterosexual (31,5%).

2- Variables relacionadas con la infección por VIH

La mediana de tiempo de infección por VIH de los pacientes, considerado como el tiempo desde el primer test positivo hasta el inicio de seguimiento en CoRIS, fue de 8 meses (RIC 2-29 meses). La mayoría de los pacientes fueron incluidos en CoRIS entre el año 2004 y 2010.

La población analizada no ha estado expuesta en general, a un número elevado de pautas de TAR, siendo la mediana de 2 pautas (RIC 1-3 pautas) durante todo el tiempo de seguimiento del paciente y la mediana de tratamiento en meses fue de 39 (RIC 21-62 meses). La mediana del nadir de linfocitos T CD4+ fue de 259 (RIC 168-337) células/ μ l y ninguno de los pacientes incluidos en el análisis en el momento de inicio del TAR tenía diagnóstico de SIDA.

Tabla 8. Características basales de los pacientes analizados

N = 4.322	%
Edad (años) *	36,9 (9,8)
Hombres/Mujeres	82/18
Modo de infección	
Homo/Bisexual (HSH)	57,5
Usuario de drogas inyectadas (UDI)	8,1
Contacto heterosexual (HSM)	31,3
Otro	1
Desconocido	1,9
Origen	
España	69,8
África	5,9
Asia	0,3
Latinoamérica	17,1
América del Norte	0,18
Oceanía	0,02
Europa Este	1,2
Europa Occidental	3,6
NS/NC	2
Año de inclusión en CoRIS	
2004-2005	19,4
2006-2007	23,1
2008-2009	26,1
2010-2011	22,6
2012-2013	9,2
Nivel de estudios	
Sin estudios o primaria incompleta	3,9
Primaria completa	9,5
Secundaria Obligatoria completa	18,8
Bachillerato completo	23,3
Universitarios o superiores	24,7
Otro	7,3
Desconocido	12,2
Diagnóstico de SIDA previo a TAR	0
Tiempo de infección VIH (meses) [p50 (p25-75)]	9 (2-29)
Linfocitos T CD4+ nadir (células/μl) [p50 (p25-75)]	259 (168-337)
<i>*Media y desviación estándar (DE)</i>	

3- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN

3.1- Pautas de simplificación en la población analizada. Tasa de Simplificación

Durante el tiempo de seguimiento, los pacientes pueden presentar más de una pauta de tratamiento. La mediana de número de pautas por paciente en CoRIS era de 2 (RIC 1-3) pautas. En nuestra población se contabilizaron en total de 9.157 pautas, de las cuales el 3,7% eran pautas de simplificación. Entre ellas destacan 241 pautas de monoterapia y 103 terapias duales.

Tabla 9. Pautas de simplificación en la población analizada

Terapias duales		
N= 103	N	(%)
3TC - ATV/r	19	(18.4)
3TC - DRV/r	9	(8.7)
3TC - FPV/r	2	(1.9)
3TC - LPV/r	12	(11.6)
EVG - DRV	1	(0.9)
ETV - DRV/r	14	(13.5)
TDF - LPV/r	1	(0.9)
TDF - ATV/r	1	(0.9)
TDF - DRV /r	1	(0.9)
TDF - FPV/r	1	(0.9)
MVC - DRV/r	18	(17.4)
MVC - LPVr	4	(3.8)
NVP - FPV/r	1	(0.9)
RTG - ATV/r	5	(4.8)
RTG - DRV/r	9	(8.7)
RTG - LPV/r	5	(4.8)
Monoterapias		
N=241	N	(%)
ATV/r	10	(4.1)
DRV/r	122	(50,6)
LPV/r	83	(34.4)
IP potenciado sin especificar	26	(10.7)

Entre las monoterapias la pauta más empleada es el DRV/r (50,6%), seguida del LPV/r (34,4%). Entre las biterapias destacan el empleo de 3TC-ATV/r (18%), seguida del

MVC-DRV/r (17,4%), pero también son pautas muy empleadas 3TC-LPV/r y ETR-DRV/r.

De los 4.322 pacientes, 290 simplificaron el TAR en algún momento, siendo la tasa de simplificación un 6,7%. Entre los pacientes simplificados 85 (29,3%) pacientes simplificaron a biterapia y 205 (70,6%) a monoterapia.

3.2- Duración de las distintas estrategias de simplificación.

Como se ha descrito en el apartado anterior, la mediana de tiempo de TAR era de 43 meses (RIC 27-65). La mediana global de duración de los tratamientos simplificados fue de 17,7 meses (RIC 7-32,2).

Las medianas de duración de cada estrategia fueron las siguientes: En el caso de la monoterapia la mediana de duración del tratamiento fueron 18 meses (RIC 7,3-34,7) y en el caso de la biterapia 17,2 meses (RIC 5,9-24,6).

3.3- Análisis descriptivo de los pacientes y diferencias en función del uso o no de tratamientos simplificados.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en tres grupos, en función de si se había simplificado el TAR o no:

- Grupo 1: Pacientes que en alguna ocasión han estado con monoterapia. Se incluyeron en este grupo un total de 205 pacientes
- Grupo 2: Pacientes que han estado en biterapia en algún momento, pero no en monoterapia. Se incluyeron un total de 85 pacientes (se excluyeron las biterapias que no incluían un IP potenciado).
- Grupo 3: Pacientes que han estado siempre en triple terapia. En este grupo se incluyeron un total de 4.032 pacientes.

Las características de los pacientes según los grupos están recogidas en la tabla 10.

Tabla 10. Características de los pacientes por grupos

Variable	1 Monoterapia	2 Biterapia	3 Triple Terapia	P
N= 4. 322 [N, (%)]*	205 (4,7)	85 (1,3)	4.032 (93,2)	
Edad (años) [N,(%)]	37 (10,6)	40,7 (11,1)	36,8 (9,7)	< 0,003
Sexo				0,694
Mujeres [N, (%)]	40 (19,5)	13 (15,2)	728 (18)	
Hombres [N (%)]	165 (80,4)	72 (84,7)	3.304 (81,9)	
Modo de infección				0,120
Homo/Bisexual (HSH) [N, (%)]	112 (54,6)	39 (45,8)	2.336 (57,9)	
Usuario de drogas inyectadas (UDI) [N, (%)]	21 (10,2)	11 (12,9)	322 (7,9)	
Contacto heterosexual (HSM) [N, (%)]	63 (30,7)	31 (36,4)	1.259 (31,2)	
Otro [N, (%)]	3 (1,4)	0	42 (1,04)	
Desconocido [N, (%)]	6 (2,9)	4 (4,7)	73 (1,8)	
Año de inclusión en CoRIS [N, (%)]				< 0,000
2004-2005	35 (17,7)	17 (20)	396 (9,8)	
2006-2007	65 (31,7)	16 (18,8)	679 (16,8)	
2008-2009	63 (30,7)	32 (37,6)	966 (23,9)	
2010-2011	36 (17,5)	14 (16,4)	1.240 (30,7)	
2012-2013	6 (2,9)	6 (7)	751 (18,6)	
Nivel de estudios				0,149
Sin estudios [N, (%)]	8 (3,9)	4 (4,7)	157 (3,8)	
Primaria completa [N, (%)]	22 (10,7)	10 (11,7)	380 (9,4)	
Secundaria obligatoria completa [N, (%)]	31 (15,1)	14 (16,4)	771 (19,1)	
Bachillerato completo [N, (%)]	56 (27,3)	14 (16,4)	940 (23,3)	
Universitarios o superiores [N, (%)]	54 (26,3)	20 (23,5)	994 (24,6)	
Otro [N, (%)]	20 (9,7)	6 (7)	293 (7,2)	
Desconocido [N, (%)]	14 (6,8)	17 (20)	497 (12,4)	
Tiempo de VIH previo al TAR (meses) [p50 (p25-75)]	4,9 (1,7-18,3)	3,8 (1,3-21,7)	9,6 (2,4-30,3)	< 0,0001
Linfocitos T CD4+ nadir (células/μl) [p50 (p25-75)]	234 (146-315)	168 (106-272)	262 (171-340)	< 0,0001
Tiempo de tratamiento (meses) [p50 (p25-p75)]	64 (50,1-79,2)	64,9 (51,8-83,1)	42,3 (26-63,7)	< 0,0001
<i>N (%) Todos los porcentajes salvo indicación son porcentajes de columna</i>				
<i>* Porcentaje de fila</i>				

Se analizó si había diferencias entre los tres grupos en función del sexo, la edad, el nivel educativo, año de inicio del TAR, vía de transmisión, tiempo de VIH previo al inicio del TAR, nadir de linfocitos T CD4 + y tiempo de TAR.

No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en función del sexo, ni tampoco del nivel educativo. Igualmente cuando se analizaron los tres grupos en función de la vía de adquisición de la infección, tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre ellos.

Sin embargo, cuando se realizó la comparación entre los tres grupos en función del año de inicio del tratamiento si se observaron diferencias significativas. Los pacientes que habían sido incluidos en CoRIS los primeros años, se encontraban con más frecuencia en los grupos de mono o biterapia que aquellos pacientes incluidos en los últimos años en CoRIS. En los dos últimos años sólo un 6% de los pacientes estaban en monoterapia y en biterapia, frente a 17% de pacientes en monoterapia y 20% en biterapia de los pacientes incluidos en los dos primeros años.

Con respecto al tiempo en TAR se observaba que los pacientes de los grupos de la mono o biterapia tenían significativamente mayor tiempo acumulado de TAR. Los pacientes en el grupo de la monoterapia tenían una mediana de 64 meses (RIC 50,1-79,1) y en el grupo de la biterapia de 64,9 meses (RIC 51,8-83,1) frente al grupo de la triple terapia [mediana 42,3 (RIC 26-63,7)].

También se comparó el tiempo de infección previo al inicio del TAR. En este caso se observó que los pacientes del grupo de la triple terapia llevaban más tiempo infectados que los pacientes de los grupos de la mono o la biterapia (la mediana de los pacientes con triple terapia era de 9,6 meses [RIC 2,4-30,3] frente a 3,8 [RIC 1,3-21,7] meses del grupo de la biterapia o 4,9 [RIC 1,7-18,3] de la monoterapia). La diferencia en este caso también era significativa.

En el análisis comparativo entre los tres grupos en función de la edad también aparecieron diferencias estadísticamente significativas. La media de edad en el grupo de la biterapia era significativamente mayor ($40,7 \pm 11$ años) que en el grupo de la monoterapia y de la triple terapia.

Se estudió si existían diferencias entre los tres grupos con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+ nadir. Se observó que los pacientes del grupo de la biterapia tenían niveles de linfocitos T CD4+ nadir significativamente más bajos (mediana de 168, RIC 106-272 células/ μ l) respecto a los pacientes del grupo de la triple terapia o de la monoterapia.

4- ANÁLISIS DE EFICACIA DE LAS ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN

4.1- Eficacia virológica

4.1.1- Tasa de fracaso virológico con las diferentes pautas.

Del total de pacientes analizados en nuestra muestra (4.322 pacientes), la tasa de fracasos virológicos fue del 11,9% (515 casos). Estos 4.322 pacientes recibieron un total de 8.309 pautas de TAR diferentes con una mediana de 2 pautas recibidas por paciente durante el seguimiento. La tasa de fracaso virológico por pauta fue globalmente de 6,2% (515 casos). Del total de monoterapias, la tasa de fracaso virológico durante la monoterapia fue de 7,6% (14 casos), del total de biterapias fue de 11,4% (7 casos) y del total de terapias triples fue de 6,1% (494 casos). Para analizar si existían diferencias significativas en el riesgo de fracaso virológico entre las distintas pautas sin tener en cuenta el factor tiempo de exposición, se realizó un modelo mixto de regresión logística sin ajustar donde se observó que no existían diferencias significativas entre las distintas pautas (monoterapia vs. tratamiento triple; *Odds Ratio* (OR) 1,2; IC 95%, 0,7 - 2,1; P=0,441; biterapia vs. tratamiento triple; OR 1.86; IC 95% 0,9 - 3,7; P= 0,086).

Entre los pacientes que sufrieron fracaso virológico en monoterapia, la mediana de duración del tratamiento con el que fracasaron fue de 22 meses (RIC 12,2-37), en biterapia 14,5 meses (RIC 12,6-40) y en triple terapia 28,7 (RIC 17,7-43,7).

4.1.2- Tasa de incidencia de fracaso virológico

Se observaron 515 fracasos virológicos en 15.034 pacientes-año, con una tasa de incidencia de 34,2 (IC 95%, 31,4-37,3) por 1000 pacientes-año.

La tasa de incidencia del fracaso virológico en función de las diferentes pautas fue de 49,6 (IC 95%, 29,4-83,8) por 1000 pacientes-año en monoterapia, de 83,6 (IC 95%, 39,8-175,4) por 1000 pacientes-año en biterapia y de 33,6 (IC 95%, 30,8-36,7) por 1000 pacientes-año en triple terapia.

4.1.3- Curvas de Kaplan-Meier para el desenlace fracaso virológico.

A continuación se muestran las curvas de supervivencia para el desenlace fracaso virológico global y por pautas de tratamiento. La mediana de seguimiento de los pacientes censurados libres de desenlaces fue de 78 semanas.

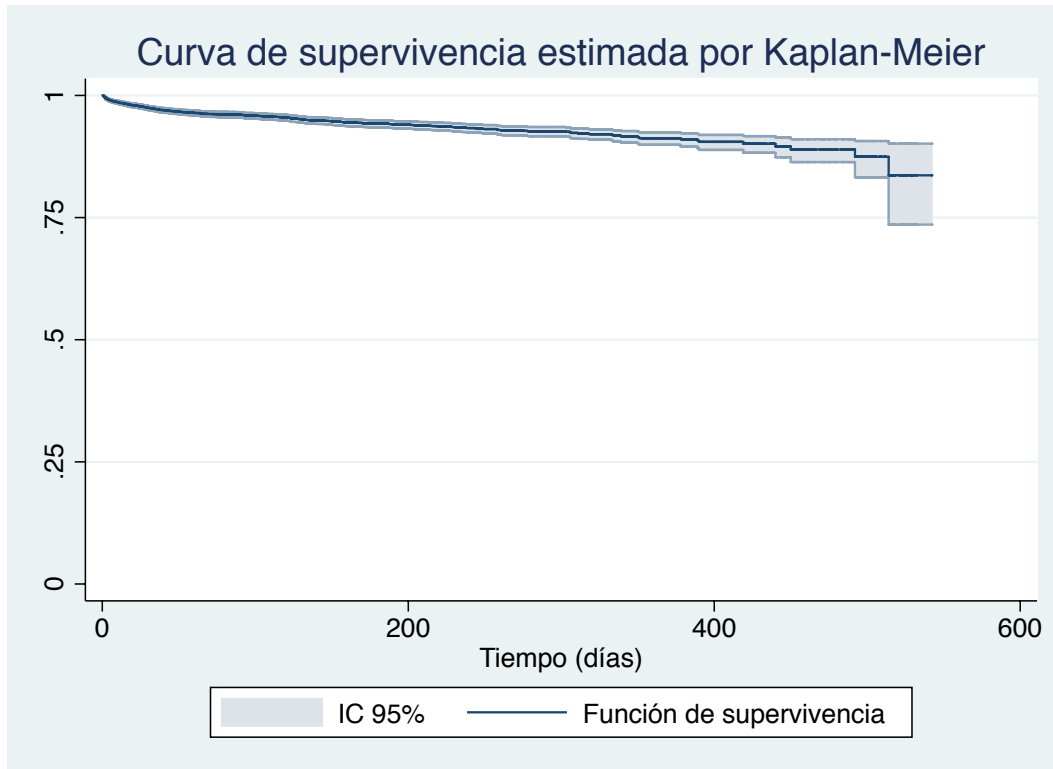


Figura 4. Curva de supervivencia para el desenlace de fracaso virológico en la población global.

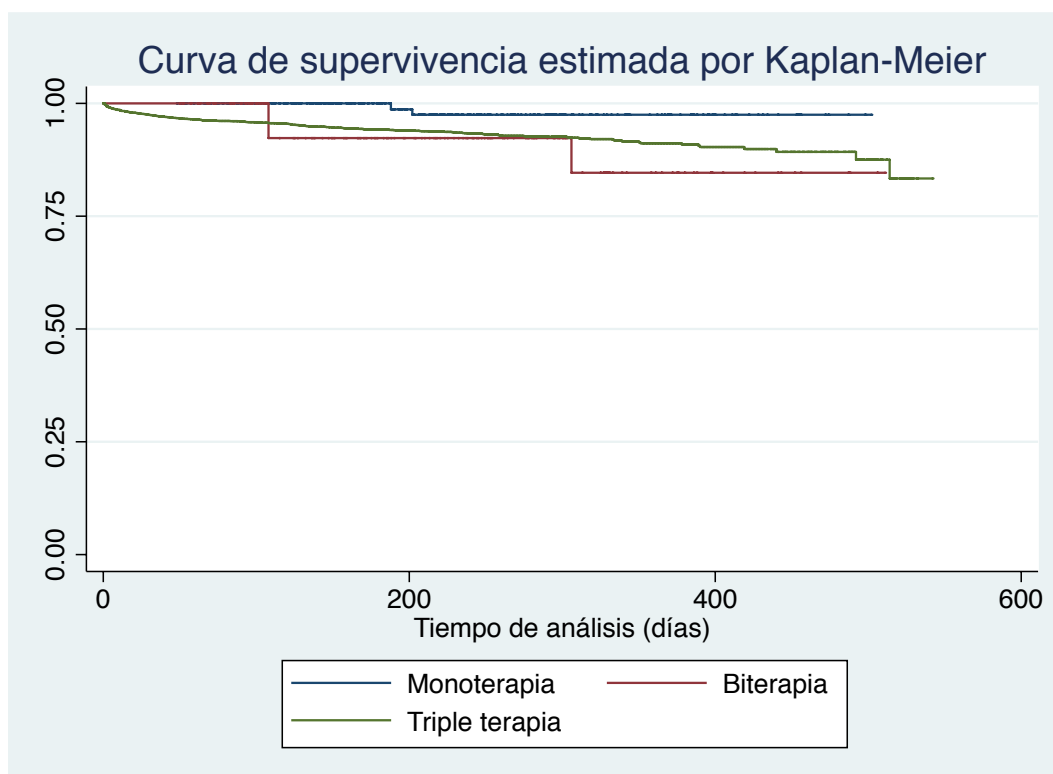


Figura 5. Curvas de supervivencia para el desenlace de fracaso virológico en función de tipo de pauta.

A continuación se comparan las curvas de supervivencia mediante la prueba de log-rank y no se detectaron diferencias significativas ($P=0,109$)

Tabla 11. Prueba de log-rank para el desenlace fracaso virológico

PAUTA	NºDE DESENLACES OBSERVADOS	NºDE DESENLACES ESPERADOS
MONOTERAPIA	14	12,4
BITERAPIA	9	4,6
TRIPLE TERAPIA	504	510
TOTAL	527	510

4.1.4. Modelo de riesgos proporcionales de Cox

Se analizó el riesgo de fracaso virológico según la pauta empleada con modelos de riesgos proporcionales de Cox con variables tiempo-dependientes. Los resultados del análisis se resumen en la tabla 12.

En el análisis crudo, tomando como referencia el tratamiento triple, no se hallaron diferencias significativas: para la monoterapia; *Hazard ratio* (HR) 1,17; IC 95%: 0,68 - 2; $P=0,55$); para la biterapia HR 1,98; IC 95%: 0,93 - 4,21; $P=0,07$.

Posteriormente se ajustó el análisis por los posibles factores de confusión como edad, sexo, año de inclusión en CoRIS, tiempo de infección por VIH previa al TAR, nadir de linfocitos T CD4+, número de pautas de TAR y meses de TAR total acumulado, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas según el tipo de pauta utilizada. Por tanto, en la población analizada el tipo de pauta no se relaciona con un mayor riesgo para tener fracaso virológico.

Tabla 12. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la variable fracaso virológico

		HR	IC 95%	P
MODELO CRUDO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	1,17	0,68 - 2,00	0,558
	BITERAPIA	1,98	0,93 - 4,21	0,073
MODELO AJUSTADO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	0,85	0,49 - 1,50	0,594
	BITERAPIA	1,44	0,67 - 3,08	0,345
	Sexo (Ref.varón)	1,12	0,90 - 1,39	0,285
	Edad (años)	0,99	0,98 - 1,00	0,074
	Tiempo de VIH previo a TAR (meses)	0,99	0,99 - 1,00	0,117
	TAR acumulado (meses)	0,98	0,98 - 0,99	0,001
	Año de inicio del TAR	0,93	0,87 - 0,99	0,043
	Nadir linfocitos T CD4+ (células/ μ l)	0,99	0,996 - 0,998	<0,0001
	Nº de pautas por paciente	1,30	1,20 - 1,41	<0,0001

Cuando se repitió el análisis ajustado, incluyendo las biterapias no basadas en un IP potenciado, no se modificó el efecto observado (para las monoterapias, HR 0,84; IC 95%: 0,48-1,47; P=0,554; para las biterapias HR 1,49; IC 95%: 0,76- 2,92; P=0,24).

4.1.5- Regresión de riesgos competitivos

Para controlar el efecto competitivo de la variable muerte sobre el riesgo de fracaso virológico, se repitió el análisis tanto crudo como ajustado con regresión de riesgos competitivos y variables tiempo-dependientes, considerando la muerte como evento competitivo. Los resultados se resumen en la tabla 13.

Como se observa en la tabla, en el modelo ajustado, en las monoterapias el HR modificado (*“Standardized Hazard Ratio”* SHR) fue de 0,8 (IC 95%: 0,49-2,01;

P=0,54) y en la terapia dual el SHR fue de 1,46 (IC 95%: 0,67-3,1; P=0,33). Por tanto, en este análisis tampoco se observa en la población analizada un efecto del tipo de pauta del paciente sobre el riesgo de fracaso virológico.

Al igual que en el caso anterior se repitieron los análisis incluyendo aquellas biterapias que no tenían un IP potenciado, pero en este caso tampoco variaron los resultados (en el caso de la monoterapia SHR 0,84; IC 95%: 0,48- 1,48; P=0,56; y en el caso de las biterapias SHR 1,51; IC 95%: 0,77- 2,95; P=0,22).

Tabla 13. Regresión de riesgos competitivos para la variable fracaso virológico

		SHR	IC 95%	P
MODELO CRUDO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	1,17	0,69 - 2,01	0,544
	BITERAPIA	1,99	0,94 - 4,19	0,068
MODELO AJUSTADO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	0,86	0,49 - 1,51	0,604
	BITERAPIA	1,46	0,67 - 3,15	0,335
	Sexo (Ref.varón)	1,12	0,91 - 1,40	0,268
	Edad (años)	0,99	0,98 - 1,00	0,057
	Tiempo de VIH previo a TAR (meses)	0,99	0,99 - 1,00	0,104
	TAR acumulado (meses)	0,99	0,98 - 0,99	0,007
	Año de inicio del TAR	0,95	0,89 - 1,01	0,135
	Nadir linfocitos T CD4+ (células/ μ l)	0,99	0,996 - 0,998	<0,0001
	Nº de pautas por paciente	1,30	1,20 - 1,41	<0,0001

4.2- Eficacia clínica

Para valorar la eficacia clínica de las pautas de simplificación se analizó el efecto de las mismas sobre la progresión clínica y la mortalidad.

4.2.1- Progresión clínica

4.2.1.1- Tasa de progresión clínica

Se consideraba progresión clínica a la aparición de alguna enfermedad definitoria de SIDA o cualquier complicación no-SIDA grave (infarto de miocardio, cirrosis, enfermedad renal avanzada, ictus o neoplasias no definitorias de SIDA) durante el seguimiento del paciente.

En nuestros pacientes (4.322) la tasa de progresión clínica fue de 6,4% (277 pacientes). De los 277 pacientes que presentaron progresión clínica, 157 (56,6%) tuvieron enfermedades diagnósticas de SIDA y el resto complicaciones no-SIDA graves, presentado 17 casos de (6,1%) infarto agudo de miocardio, 20 (7,7%) de cirrosis hepática, 3 (1%) de enfermedad renal avanzada, 2 ictus (0,7%) y 78 (28,1%) neoplasias no definitorias de SIDA.

En estos 4.322 pacientes se describieron durante todo el seguimiento un total de 8.852 complicaciones de las cuales 285 eran enfermedades asociadas a SIDA y no-SIDA que definían progresión clínica, por tanto la tasa de progresión clínica globalmente fue de 3,2%. La tasa de progresión clínica durante la monoterapia fue de 0,9% (2 casos), durante la biterapia fue 2,1% (2 casos) y durante la triple terapia 3,2% (281 casos). Para calcular si estas diferencias eran estadísticamente significativas, se realizó un modelo mixto de regresión logística sin controlar por otros factores, donde se observó que no existían diferencias significativas (monoterapia vs. tratamiento triple; OR 0,2; IC 95%: 0,06 a 1,08; P=0,06; y biterapia vs. tratamiento triple OR 0,4; IC 95%: 0,1-1,8; P=0,2).

Entre los pacientes que sufrieron progresión clínica en monoterapia, la mediana de duración del tratamiento con el que estaban en ese momento fue de 24,8 meses (RIC 22,3-27,4), en biterapia 8,9 meses (RIC 3,6-14,2) y en el caso de la triple terapia 20,9 meses (RIC 10,1-42,5).

La tasa de progresión clínica en función de haber simplificado o no el TAR fue de 5,3% en el caso de haber simplificado a monoterapia, 4,7% en el caso de haber simplificado a biterapia y 3,8% en el grupo que siempre permanecía en triple terapia. No existían diferencias entre los tres grupos (P= 0,5).

4.2.1.2- Tasa de incidencia de progresión clínica.

Se observaron 262 episodios de progresión clínica en 16.103 pacientes-año, con una tasa de incidencia de 16,2 (IC 95% 14,4-18) por 1000 pacientes-año.

La tasa de incidencia de progresión clínica en función de las diferentes pautas fue de 5,5 (IC 95% 1,3-22,1) por 1.000 pacientes-año en monoterapia, de 15,5 (IC 95% 3,8-62,1) por 1000 pacientes-año en biterapia y de 16,5 (IC 95% 14,6-18,6) por 1000 pacientes-año en triple terapia.

4.2.1.3- Curvas de Kaplan-Meier para el desenlace progresión clínica

Las curvas de supervivencia para el desenlace progresión clínica global y por pautas de tratamiento se muestran a continuación. La mediana de seguimiento de los pacientes censurados libres de desenlaces fue de 83 semanas.

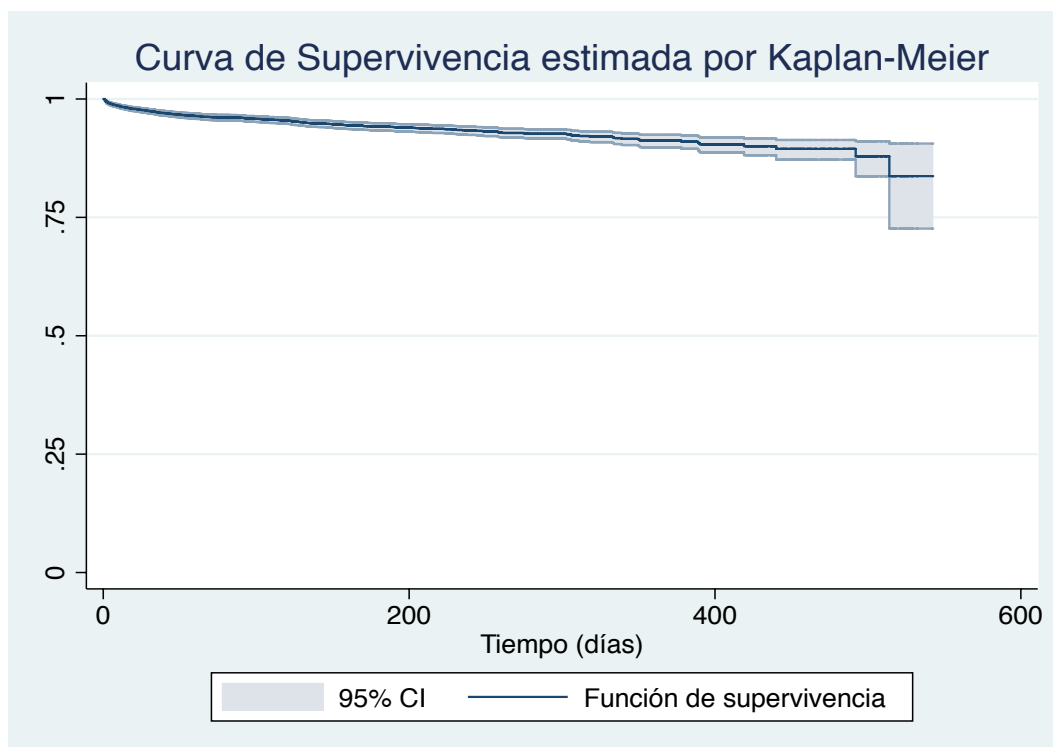


Figura 6 Curva de supervivencia para el desenlace de progresión clínica en la población global.

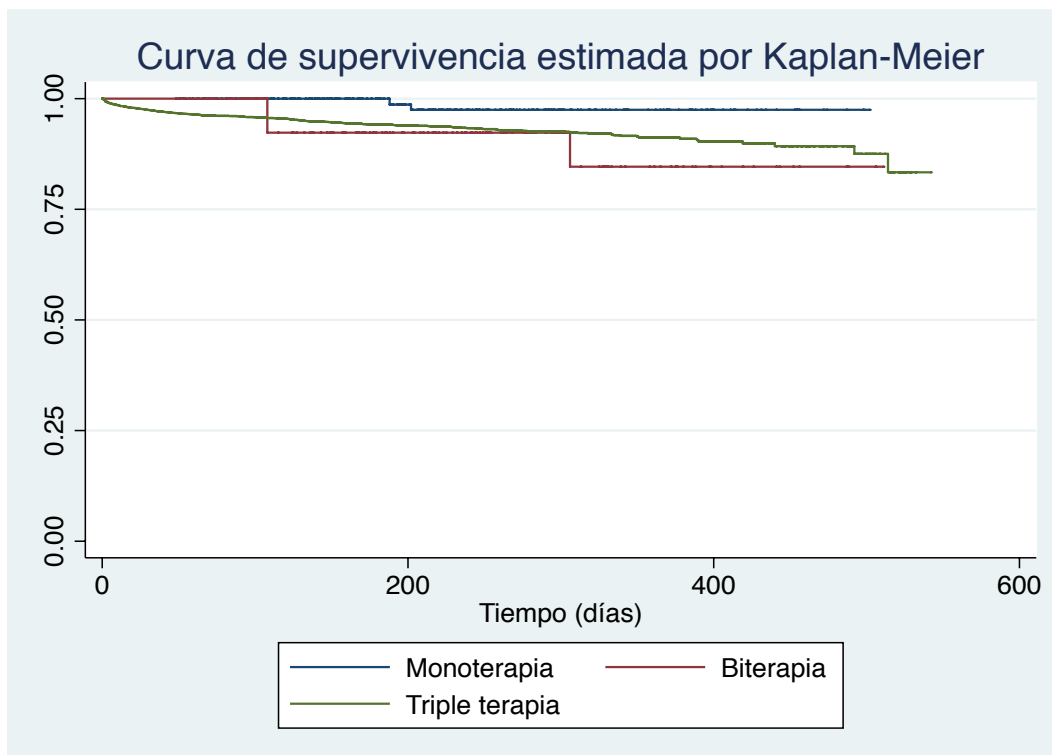


Figura 7. Curvas de supervivencia para el desenlace de progresión clínica en función del tipo de pauta.

A continuación se comparan las curvas de supervivencia mediante la prueba de log-rank y no se detectaron diferencias significativas ($P=0,696$)

Tabla 14. Prueba de log-rank para el desenlace progresión clínica

PAUTA	NºDE DESENLACES OBSERVADOS	NºDE DESENLACES ESPERADOS
MONOTERAPIA	2	3,8
BITERAPIA	2	1,64
TRIPLE TERAPIA	260	258,8
TOTAL	264	264

4.2.1.4- Modelo de riesgos proporcionales de Cox

Se valoró el riesgo de progresión clínica en función del tipo de pauta empleada utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox con variables tiempo-dependientes. Los resultados se resumen en la tabla 15.

Tabla 15. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la variable progresión clínica.

	HR	IC 95%	P	
MODELO CRUDO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	0,56	0,13 - 2,31	0,432
	BITERAPIA	1,67	0,41 - 6,83	0,471
MODELO AJUSTADO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	0,54	0,13 - 2,23	0,398
	BITERAPIA	1,25	0,30 - 5,22	0,753
	Sexo (Ref.varón)	0,90	0,65 - 1,23	0,519
	Edad (años)	1,02	1,01 - 1,04	<0,0001
	Tiempo de VIH previo a TAR (meses)	1,00	0,99 - 1,00	0,262
	TAR acumulado (meses)	0,99	0,98 - 0,99	0,033
	Año de inicio del TAR	0,91	0,84 - 0,99	0,031
	Nadir linfocitos T CD4+ (células/μl)	0,99	0,992 - 0,995	<0,0001
	Nº de pautas por paciente	1,06	0,90 - 1,24	0,437

En el análisis crudo, tomando como referencia el tratamiento triple, no se hallaron diferencias significativas en el riesgo de presentar progresión clínica entre las diferentes estrategias de tratamiento: para la monoterapia HR 0,56; IC 95%: 0,13-2,31; P= 0,43; para la biterapia HR 1,67; IC 95%: 0,41-6,83; P= 0,47.

Posteriormente se ajustó el análisis por los posibles factores de confusión como edad, sexo, año de inclusión en CoRIS, tiempo de infección por VIH previa al TAR, nadir de linfocitos T CD4+, número de pautas de TAR y meses de TAR acumulado total, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas según el tipo de pauta utilizada (monoterapia HR 0,54; IC 95%: 0,13-2,23; P= 0,39; y en la biterapia HR 1,25; IC 95%: 0,30-5,22; P= 0,75).

Tampoco se observó ningún efecto del tipo de pauta utilizada sobre la progresión clínica cuando se incluyeron en el análisis las biterapias que no contenían un IP potenciado (para la monoterapia HR 0,53; IC 95%: 0,13-2,21; P=0,39; y para la biterapia HR 1,02; IC 95%: 0,24-4,25; P= 0,97).

4.2.1.5- Regresión de riesgos competitivos.

Al igual que en el caso anterior, para controlar el efecto competitivo de la variable muerte sobre el riesgo de desarrollar progresión clínica se repitió el análisis de riesgos

competitivos con variables tiempo-dependientes tanto crudo como ajustado considerando la muerte como evento competitivo. Los resultados se detallan en la tabla 16.

En el análisis ajustado no se observó ningún efecto sobre el riesgo para desarrollar progresión clínica en función del tipo de pauta (monoterapia SHR 0,53; IC 95%: 0,12-2,25; P=0,39; biterapia SHR 1,27; IC 95%: 0,28-5,67; P=0,75).

Los resultados tampoco variaron cuando se incluyeron las biterapias que no tenían un IP potenciado, y nuevamente se mantuvieron los resultados anteriores (monoterapia SHR 0,53; IC 95%: 0,12-2,25; P=0,39 y biterapia SHR 1,03; IC95%: 0,23-4,58; P=0,96).

Tabla 16. Regresión de riesgos competitivos para el desenlace progresión clínica

		SHR	IC 95%	P
MODELO CRUDO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	0,57	0,13 - 2,33	0,436
	BITERAPIA	1,69	0,40 - 7,14	0,474
MODELO AJUSTADO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	0,53	0,12 - 2,25	0,392
	BITERAPIA	1,27	0,28 - 5,67	0,752
	Sexo (Ref.varón)	0,90	0,65 - 1,23	0,524
	Edad (años)	1,02	1,01 - 1,04	<0,0001
	Tiempo de VIH previo a TAR (meses)	1,00	0,99 - 1,00	0,262
	TAR acumulado (meses)	0,99	0,98 - 1,00	0,074
	Año de inicio del TAR	0,91	0,84 - 0,99	0,04
	Nadir linfocitos T CD4+ (células/ μ l)	0,99	0,992 - 0,995	<0,0001
	Nº de pautas por paciente	1,06	0,90 - 1,26	0,44

4.2.2- Mortalidad

4.2.2.1- Tasa de mortalidad

En el total de 4.322 pacientes analizados en nuestro trabajo la tasa de mortalidad fue de 1,46% (65 pacientes).

La tasa de mortalidad fue globalmente de 0,7% en el total de complicaciones de nuestros pacientes. Se analizó la tasa de mortalidad según el tipo de pauta en el momento de la muerte y los resultados fueron los siguientes: La tasa de mortalidad estando con monoterapia fue de 0,8% (2 pacientes), estando con biterapia de 0,97% (1 paciente) y estando con triple terapia de 0,7% (62 pacientes). Para analizar si existían diferencias significativas entre las distintas pautas, se realizó un modelo mixto de regresión logística sin controlar por otros factores, donde se observó que no existían diferencias significativas (monoterapia vs. tratamiento triple OR 1,2; IC 95%: 0,28-4,88; P=0,81; biterapia vs. tratamiento triple; OR 2,05; IC 95% 0,4 - 8,5; P= 0,31).

Entre los pacientes que murieron mientras estaban con monoterapia, la mediana de duración del tratamiento con el que estaban en ese momento fue de 5,5 meses (RIC 0,23-10,8), con biterapia 3,6 meses (un único paciente) y con triple terapia 17,8 (RIC 11,9-30,8). No se observaron diferencias en la tasa de mortalidad en función de si los pacientes habían simplificado o no el TAR (1,46% en el caso de las monoterapias y las biterapias y 1,18% en el caso de las biterapias; P=0.97).

4.2.2.2- Tasa de incidencia de mortalidad

Se objetivaron 65 muertes en 16.998 pacientes-año, con una tasa de incidencia de 3,8 (IC 95% 2,9-4,8) por 1.000 pacientes-año.

La tasa de incidencia de mortalidad en función de las diferentes pautas fue de 5,2 (IC 95% 1,3-20,7) por 1.000 pacientes-año en monoterapia, de 6,8 (IC 95% 0,9-48,9) por 1000 pacientes-año en biterapia y de 3,7 (IC 95% 2,9-4,8) por 1000 pacientes-año en triple terapia.

4.2.2.3- Curvas de Kaplan- Meier para el desenlace mortalidad

A continuación se muestran las curvas de Kaplan-Meier para el desenlace mortalidad global y según el tipo de pauta. La mediana de seguimiento de los pacientes censurados libres de desenlaces fue de 83 semanas

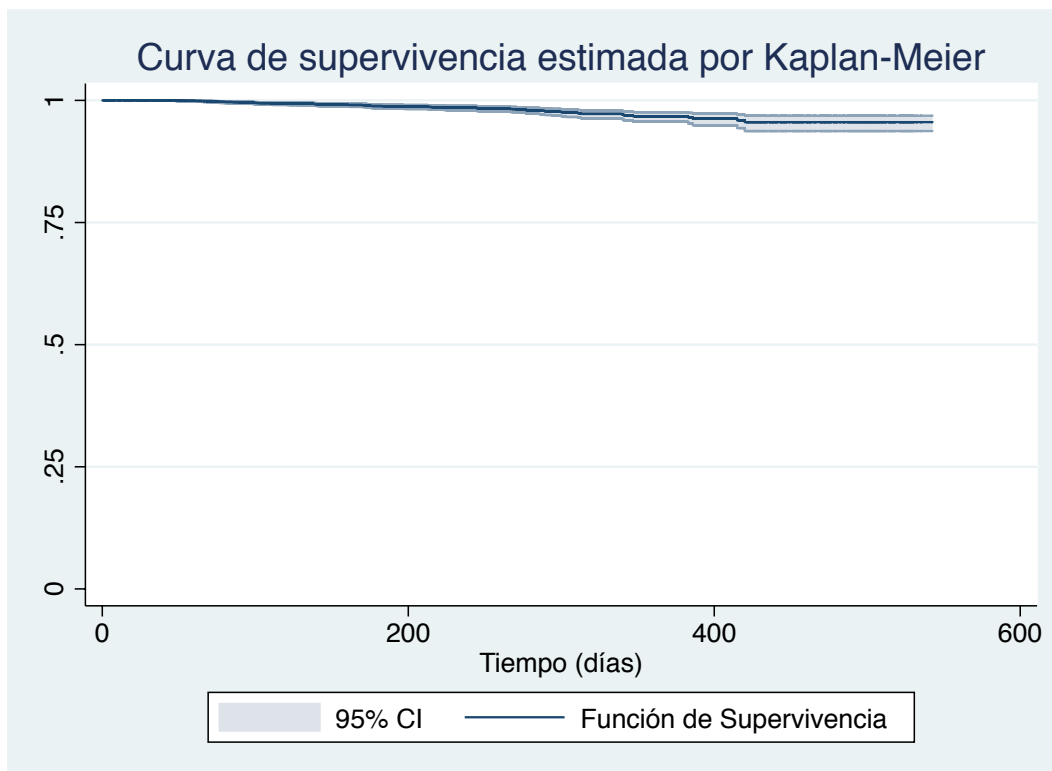


Figura 8. Curva de supervivencia para el desenlace mortalidad en la población global.

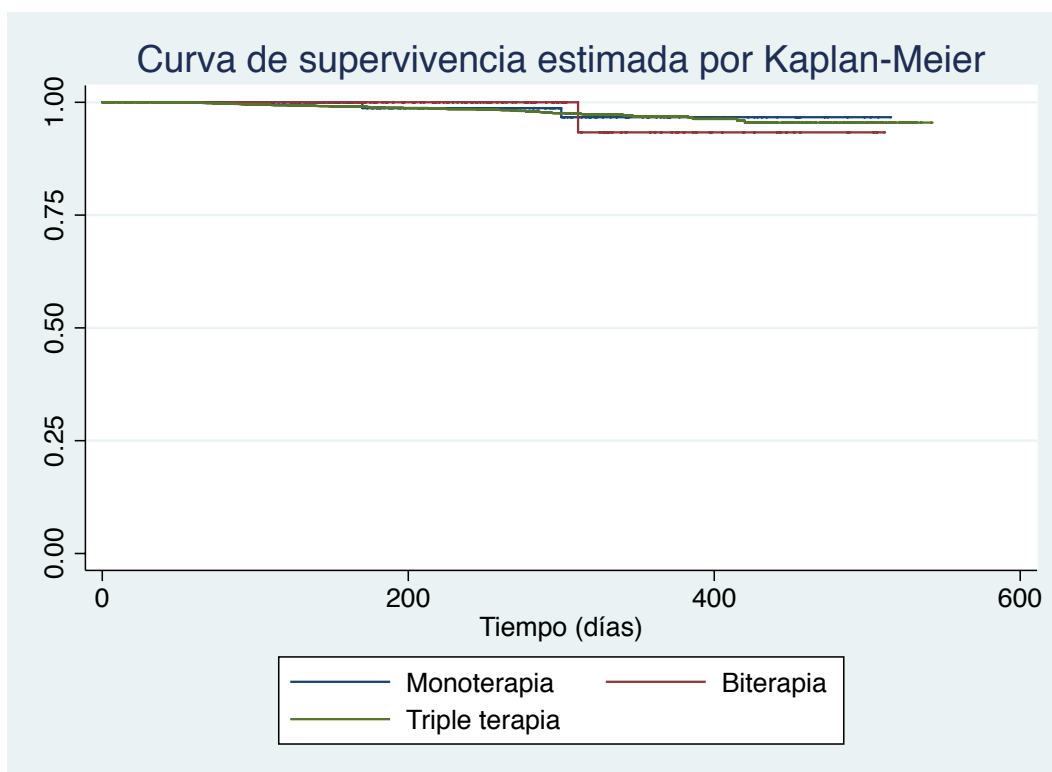


Figura 9. Curvas de supervivencia para el desenlace mortalidad en función del tipo de pauta.

A continuación se comparan las curvas de supervivencia mediante la prueba de log-rank y no se detectaron diferencias significativas ($P=0,571$).

Tabla 17. Prueba de log-rank para el desenlace mortalidad

PAUTA	NºDE DESENLACES OBSERVADOS	NºDE DESENLACES ESPERADOS
MONOTERAPIA	2	2,05
BITERAPIA	2	0,97
TRIPLE TERAPIA	62	62,98
TOTAL	7,3	7,3

4.2.2.4- Modelo de riesgos proporcionales de Cox

Se analizó el riesgo para mortalidad en función de la pauta empleada con modelos de riesgos proporcionales de Cox con variables tiempo-dependientes. Los resultados se resumen en la tabla 18.

En el análisis crudo, tomando como referencia el tratamiento triple, no se hallaron diferencias significativas: para monoterapia HR 0,98; IC 95%: 0,23-4,08; P=0,98); para biterapia HR 1,29; IC 95%: 0,17-9,42; P=0,79.

Posteriormente se ajustó el análisis por los posibles factores de confusión. En este caso, al tener únicamente 65 casos, no se pudo ajustar por más de 6 variables, por lo que seleccionamos las más relevantes (edad, sexo, año de inclusión en CoRIS, nadir de linfocitos T CD4+ y número de pautas de TAR). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el tipo de pauta utilizada: para monoterapia HR 1,00; IC 95%: 0,24-4,24; P=0,98) y para biterapia HR 1,05; IC 95%: 0,14-7,89; P=0,95. Tampoco se observaron diferencias significativas para el riesgo de mortalidad en función de la pauta empleada cuando se incluyeron en el análisis las biterapias excluidas por no tener un IP potenciado (para monoterapia HR 1,03; IC 95%: 0,24-4,36; P=0,96; y para biterapia HR 2,01; IC 95%: 0,46-8,45; P=0,94).

Tabla 18. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la variable mortalidad.

		HR	IC 95%	P
MODELO CRUDO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	0,98	0,23 - 4,08	0,987
	BITERAPIA	1,29	0,17 - 9,42	0,798
MODELO AJUSTADO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	1,00	0,24 - 4,24	0,989
	BITERAPIA	1,05	0,14 - 7,89	0,958
	Sexo (Ref.varón)	0,68	0,33 - 1,38	0,292
	Edad (años)	1,05	1,03 - 1,08	<0,0001
	Año de inicio del TAR	0,82	0,72 - 0,94	0,006
	Nadir linfocitos T CD4+ (células/ μ l)	0,99	0,994 - 0,999	0,009
	Nº de pautas por paciente	1,02	0,82 - 1,26	0,841

4.3- Desenlace combinado clínico y virológico

Por último se analizó el efecto del tipo de terapia sobre el conjunto de complicaciones clínicas (progresión clínica y mortalidad) y virológicas.

4.3.1- Tasa para el desenlace combinado

En el total de los 4.322 pacientes analizados la tasa para el desenlace combinado fue de 16,8% (729 pacientes tuvieron alguna complicación clínica de progresión, muerte o fracaso virológico).

La tasa para el desenlace combinado fue globalmente de 8,9% en el total de complicaciones de nuestros pacientes. Se analizó la tasa para este desenlace según el tipo de pauta que tomaba el paciente en ese momento y los resultados fueron los siguientes: la tasa para el desenlace combinado estando con monoterapia fue de 9,4% (16 pacientes), estando con biterapia de 11,6% (7 pacientes) y estando con triple terapia de 8,9% (706 pacientes). Para analizar si existían diferencias significativas entre las distintas pautas, se realizó un modelo mixto de regresión logística sin controlar por otros factores donde se observó que no existían diferencias significativas (monoterapia vs. tratamiento triple OR 1,05; IC 95%: 0,62-1,77; P=0,8; biterapia vs. tratamiento triple; OR 1,27; IC 95% 0,6-2,5; P= 0,49).

Entre los pacientes que tuvieron alguna complicación clínica o fracaso virológico mientras estaban con monoterapia, la mediana de duración del tratamiento con el que estaban en ese momento fue de 22,4 meses (RIC 12,5-34,3), con biterapia 14,5 meses (RIC 12,6-40) y con triple terapia 26,5 meses (RIC 15,4-43,2).

La tasa para el desenlace combinado en función de si el paciente había simplificado o no el tratamiento antiretroviral fue de 6,8% en grupo de pacientes que habían estado con monoterapia, 15,2% en el grupo de pacientes que se habían simplificado a biterapia y 8,4% en el grupo de pacientes que siempre había estado en terapia triple. En el grupo de los pacientes que simplificaron a biterapia la tasa era mayor con una diferencia que se acercaba a la significación estadística ($P=0,056$).

4.3.2- Tasa de incidencia para el desenlace combinado

Se observaron 718 complicaciones clínicas o virológicas en 14.951 pacientes-año, con una tasa de incidencia de 48,02 (IC 95% 44,6-51,6) por 1.000 pacientes-año.

La tasa de incidencia para el desenlace combinado en función de las diferentes pautas fue de 50,6 (IC 95% 31-82,7) por 1.000 pacientes-año en monoterapia, de 73 (IC 95%: 34,8-153,1) por 1000 pacientes-año en biterapia y de 47,7 (IC 95% 44,3-51,4) por 1000 pacientes-año en triple terapia.

4.3.3- Curvas de Kaplan-Meier para el desenlace combinado

A continuación se muestran las curvas de Kaplan-Meier para el desenlace combinado, tanto en el total de la muestra como en función de la pauta. La mediana de seguimiento de pacientes censurados libres de desenlaces fue de 78 semanas.

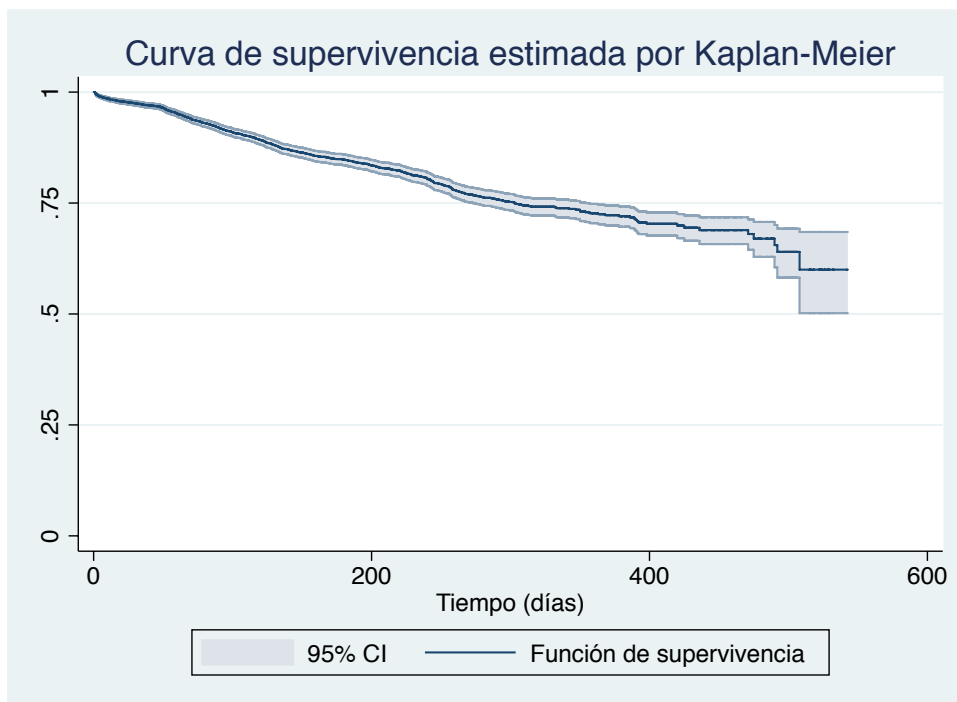


Figura 10. Curva de supervivencia para el desenlace combinado en la población global.

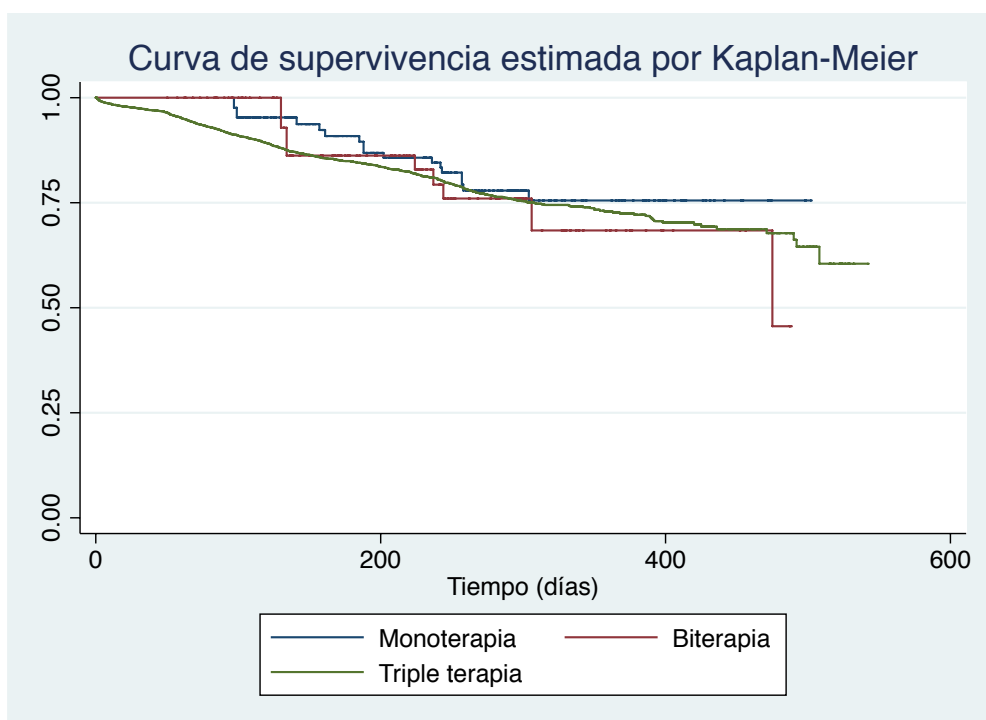


Figura 11. Curvas de supervivencia para el desenlace combinado en función del tipo de pauta.

A continuación se comparan las curvas de supervivencia mediante la prueba de log-rank y no se detectaron diferencias significativas ($P=0,344$).

Tabla 19. Prueba log-rank para el desenlace combinado

PAUTA	NºDE DESENLACES OBSERVADOS	NºDE DESENLACES ESPERADOS
MONOTERAPIA	16	15,1
BITERAPIA	9	5,6
TRIPLE TERAPIA	705	709,2
TOTAL	730	730

4.3.4- Modelo de riesgos proporcionales de Cox

Para analizar el riesgo para el desenlace combinado en función de la pauta empleada, se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox con variables tiempo-dependientes. Los resultados se resumen en la tabla 20.

En el análisis crudo, tomando como referencia el tratamiento triple, no se hallaron diferencias significativas: para monoterapia HR 1,08; IC 95%: 0,65-1,79; P=0,74); para biterapia HR 1,60; IC 95%: 0,75-3,39; P=0,217.

Después se ajustó el análisis por los posibles factores de confusión como la edad, sexo, año de inclusión en CoRIS, nadir de linfocitos T CD4+, meses de TAR acumulado y número de pautas de tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el tipo de pauta utilizada: para monoterapia HR 0,93; IC 95%: 0,55–1,57; P=0,78) y para biterapia HR 1,28; IC 95%: 0,60-2,73; P=0,520.

Tampoco se observaron diferencias significativas para el riesgo del desenlace combinado en función de la pauta empleada cuando se incluyeron en el análisis las biterapias excluidas por no tener un IP potenciado. El resultado en el modelo ajustado era para la monoterapia HR 0,91; IC 95%: 0,54-1,54; P=0,74) y para biterapia HR 1,38; IC 95%: 0,70-2,70; P=0,341.

Tabla 20. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para el desenlace combinado

	HR	IC 95%	P	
MODELO CRUDO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	1,08	0,65 - 1,79	0,745
	BITERAPIA	1,60	0,75 - 3,39	0,217
MODELO AJUSTADO	Ref. Tratamiento triple			
	MONOTERAPIA	0,93	0,55- 1,57	0,789
	BITERAPIA	1,28	0,60 - 2,73	0,52
	Sexo (Ref.varón)	1,06	0,88 - 1,27	0,512
	Edad (años)	1,00	0,99 - 1,01	0,064
	Tiempo de VIH previo a TAR (meses)	0,99	0,99 - 1,00	0,311
	TAR acumulado (meses)	0,98	0,98 - 0,99	<0,0001
	Año de inicio del TAR	0,90	0,86 - 0,95	<0,0001
	Nadir linfocitos T CD4+(células/μl)	0,99	0,996 - 0,997	<0,0001
	Nº de pautas por paciente	1,14	1,06 - 1,24	0,001

V - DISCUSIÓN

Desde la aparición del TAR combinado en 1996, la historia natural de la infección por VIH ha cambiado drásticamente. Actualmente es una enfermedad crónica con las dificultades que esto supone; el tratamiento es indefinido, no deja de tener efectos adversos y los pacientes van envejeciendo apareciendo problemas asociados a la edad.

La presencia de nuevos fármacos más seguros y eficaces así como la aparición de nuevas estrategias como la simplificación, han supuesto un desafío para los médicos. En nuestro estudio, gracias a la red CoRIS [123], de la que forman parte múltiples centros de todo el país, nos hemos podido aproximar a la realidad del manejo terapéutico de los pacientes con VIH en nuestro país. Se ha estudiado específicamente la presencia de las estrategias de simplificación en la práctica clínica y se ha analizado su efecto sobre variables virológicas como el fracaso, y sobre variables clínicas como progresión de la enfermedad y la mortalidad.

Los pacientes en seguimiento CoRIS, son predominantemente varones jóvenes (puesto que el seguimiento comenzó en 2004) españoles y la vía de adquisición de la infección mayoritaria es la sexual, siendo el contacto homo/bisexual (HSH) el más frecuente.

La mayoría de los pacientes estaban en TAR y la mediana del nadir de linfocitos T CD4+ era por debajo de 500 células/ μ l. Sólo el 15% tenía diagnóstico de SIDA. Para nuestro estudio seleccionamos pacientes en seguimiento en CoRIS, que hubieran estado al menos un año en TAR, con supresión viral y sin haber hecho complicaciones asociadas a SIDA o no-SIDA previas al inicio del TAR. Por todo esto, nuestros pacientes son presumiblemente adherentes, bien controlados y con una buena situación inmunoviológica. Tienen una mediana de tiempo en TAR de 39 meses y no es una población excesivamente pretratada (mediana de 2 pautas por paciente). Esto es importante para contrastar los resultados del estudio, con lo descrito en la literatura acerca de la eficacia clínica y virológica de las terapias de simplificación. Como se refleja en muchos los estudios, un mayor número de meses en supresión viral, así como la adherencia al tratamiento mejoran la tasa de éxito de estas estrategias y por el contrario que el paciente tenga cargas virales elevadas y niveles de linfocitos T CD4+ nadir más bajos predice peores resultados [124,125].

Otro dato importante es que nuestros pacientes, en general no llevan mucho tiempo de TAR acumulado. Esto tiene especial relevancia para valorar los desenlaces clínicos en

nuestra población, pues un mayor tiempo de exposición al TAR está relacionado con la aparición de complicaciones no-SIDA debido a la edad y a los efectos adversos de los tratamientos. Además los pacientes que llevan menos tiempo de TAR como está descrito en la literatura son, en general mejores cumplidores del tratamiento, y éste es un aspecto fundamental para el éxito del mismo [126,127].

La tasa de pautas simplificadas fue de 3,7% del total de pautas y de 6,7% del total de pacientes analizados. El que la tasa de simplificación en nuestros pacientes no sea excesivamente elevada puede deberse a diferentes motivos. En general, la simplificación del TAR suele hacerse en pacientes estables con buen control inmunoviológico, y nuestra población tiene una mediana de seguimiento de tres años. Además, aunque van siendo estrategias cada vez más frecuentes y se siguen haciendo estudios para establecer criterios que permitan indicarla con garantías de éxito, todavía hay mucha precaución al respecto, pues no hay evidencias suficientes en la literatura que permitan que el empleo de estas estrategias sea generalizado en la práctica clínica habitual [93,128].

De los pacientes que simplifican el TAR el 70% (205 pacientes) simplificaron a monoterapia y el 30% (85 pacientes) a biterapia. El hecho de la mayoría de los pacientes de nuestro estudio simplificasen a pautas de monoterapia, puede deberse a las características de los pacientes de nuestro estudio según los criterios de inclusión definidos. Nuestros pacientes, como se describía anteriormente, llevan poco tiempo de seguimiento, son adherentes, no excesivamente pretratados y parten de buena situación clínica e inmunoviológica. Como está ampliamente estudiado en la literatura, éstas son condiciones fundamentales para plantear simplificar el tratamiento antirretroviral, especialmente en el caso de la simplificación a monoterapia [90,129].

En el análisis de las pautas utilizadas se observó que en el caso de la monoterapia, la más utilizada fue DRV/r en más del 50% de los casos y en el caso de la biterapia las pautas utilizadas son más variadas. En biterapia, la combinación más utilizada fue la de ATZ/r+3TC (19 casos), seguida de la asociación MVC+DRV/r (18 casos), ETR+DRV/r (14 casos) y LPV/r+3TC (12 casos).

Con respecto a la combinación de ATZ/r+3TC, en la literatura se pueden encontrar muchos estudios por el buen perfil de tolerancia y seguridad de ambos fármacos. El más

importante recientemente publicado, es el estudio SALT, que ha empleado esta combinación con resultados prometedores en pacientes suprimidos más de seis meses con TAR convencional, demostrándose la no inferioridad de esta pauta frente a mantener el tratamiento con triple terapia para conservar la respuesta virológica [130].

Al igual que el estudio SALT, también se ha publicado recientemente el estudio OLE con LPV/r+3TC, como pauta de simplificación, también en pacientes previamente suprimidos con TAR convencional con buenos resultados, demostrándose igualmente la no inferioridad de esta pauta frente al TAR tradicional [131].

Una pauta frecuente en nuestro estudio fue MVC+DRV/r. Revisando la literatura al respecto existen estudios con diferentes resultados. Un estudio español, realizado por Macías et al estudió la eficacia de esta pauta para conseguir respuesta virológica en pacientes previamente tratados con TAR convencional [132]. El objetivo principal del estudio fue alcanzar en la semana 48 carga viral por debajo de 50 copias/ml. Para ello reclutó 60 pacientes previamente tratados, de los cuales 48 tenían ya carga viral basal por debajo de 50 copias/ml. El resultado al cabo de 48 semanas del cambio de pauta a MVC+DRV/r fue que el 86% de los pacientes presentaban carga viral suprimida en el análisis en tratamiento (OT). Otros estudios recientemente publicados como el estudio GUSTA [133] presentan resultados diferentes. Este estudio fue realizado en 330 pacientes y analizaba la no inferioridad de la pauta MVC+DRV/r frente a triple terapia convencional en pacientes suprimidos durante más de seis meses con tratamiento triple. En este caso la terapia dual resultó ser virológicamente inferior a la triple terapia convencional.

Las biterapias basadas en DRV/r con otro fármaco son también frecuentes. En un estudio italiano publicado en 2014, se analizó la eficacia de simplificación a pautas duales basadas en DRV/r asociado a otro fármaco que podía ser MVC, RAL o ETR en 220 pacientes previamente suprimidos con TAR convencional. Con respecto al fracaso virológico no se observaron diferencias significativas entre las distintas pautas, y sí se asoció a un mayor riesgo de fallo virológico el tener carga viral detectable previamente a la simplificación [134].

Otra pauta frecuente en nuestro estudio fue la de DRV/r+ETR. Existen muchos estudios que analizan la eficacia de esta combinación, la mayoría con buenos resultados, especialmente por el buen perfil de tolerabilidad y eficacia de ambos fármacos, lo que redundaba en una mayor adherencia y por tanto mayor eficacia del tratamiento. Por este motivo se ha empleado esta combinación en pacientes con varias pautas previas,

problemas de toxicidades y adherencia e incluso en pacientes con fracaso virológico o viremia de baja intensidad. Los resultados en todos los casos han sido satisfactorios obteniendo buena respuesta incluso en pacientes con fracaso virológico [135–137].

En el caso de las pautas de monoterapia, claramente el DRV/r es la pauta más empleada. Si revisamos la literatura al respecto, los estudios de mayor peso son el estudio MONOI [138–140] y el estudio MONET [92]. Ambos analizan la eficacia de DRV/r en monoterapia en pacientes previamente suprimidos con TAR convencional. El estudio MONET sería quizá el estudio más importante por número de pacientes, criterios ambiciosos para definir el fracaso virológico y seguimiento posterior, aunque sólo ha demostrado no inferioridad en el análisis estrictamente por intención de tratar.

Recientemente el estudio PIVOT [96] analizó la eficacia y seguridad de la simplificación a monoterapia con cualquier IP potenciado en pacientes previamente suprimidos con TAR convencional. En este estudio se reclutaron 587 pacientes se dividían aleatoriamente en dos grupos: un grupo simplificaba a monoterapia con IP potenciado y el otro mantenía triple terapia. Se analizaban los riesgos y beneficios de la monoterapia a largo plazo en la práctica clínica, en especial la pérdida de opciones terapéuticas. En este estudio el 80% de las monoterapias empleadas fueron DRV/r. No se observaron diferencias significativas entre ambas estrategias, por tanto, la simplificación a monoterapia con un IP potenciado parece una opción posible y segura para el manejo a largo plazo de los pacientes.

Coinciden en nuestro estudio las pautas de simplificación más empleadas con los estudios de mayor importancia al respecto publicados, por lo que se podría pensar que la elección de las pautas estaría basada en la evidencia científica la respecto.

Si comparamos las características de los pacientes que han simplificado el TAR entre sí y con respecto a los pacientes del grupo de la triple terapia, encontramos diferencias significativas en algunos aspectos.

Analizando los tres grupos en función del año de inicio del tratamiento, sí se observaron diferencias significativas. Los pacientes que habían sido incluidos en CoRIS los primeros años, se encontraban con más frecuencia en los grupos de mono o biterapia que aquellos pacientes incluidos en los últimos años en CoRIS. Estos pacientes llevan

más tiempo en seguimiento y por tanto son pacientes con más recorrido donde se plantean con más frecuencia estrategias de simplificación.

Algo parecido pasa con el tiempo de TAR. Parece claro que los pacientes de la mono y la biterapia tienen mayor tiempo de TAR acumulado y por tanto éste puede ser un factor importante de confusión que puede afectar a las diferencias observadas en otras variables clínicas que dependen del tiempo en tratamiento, como es el caso de la evolución de las cifras de linfocitos T CD4+.

Los pacientes de mayor edad, se encontraban en el grupo de la biterapia, siendo la diferencia significativa. Esto podría significar que son pacientes con más factores de riesgo asociados a la edad o que tengan otras patologías acompañantes, más pautas previas y se buscan terapias con mejor perfil respecto a posibles toxicidades y menores efectos adversos. Igualmente los pacientes de este grupo tenían niveles de linfocitos T CD4+ nadir significativamente más bajos. En este punto, aunque en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en el fracaso virológico ni en el desenlace combinado, en la mayoría de los estudios se obtienen peores resultados en simplificación a biterapia cuando los niveles de linfocitos T CD4+ nadir son bajos.

En los pacientes analizados la tasa de fracaso virológico fue de un 11,9% (515 casos de 4.322 pacientes). Cuando se analizó que pauta tenían los pacientes en el momento del fracaso, se observó que el porcentaje de fracasos en biterapia era levemente superior a los fracasos en monoterapias y terapias triples, (11% frente a 7% y 6% respectivamente), pero la diferencia no era significativa. No obstante estos datos no son muy representativos por la baja casuística de los fracasos en las terapias simplificadas (14 casos de fracaso estando en monoterapia y 7 casos de fracaso en biterapia). Además la mediana de seguimiento para este desenlace fue de 78 semanas por lo que desconocemos si los resultados se mantendrían en la misma proporción a un mayor tiempo de seguimiento.

Cuando se llevó a cabo el análisis ajustando por los posibles factores de confusión que describimos anteriormente, no se encontraron diferencias significativas entre las diferentes pautas. Tampoco cuando el análisis se realizó con todas las biterapias incluidas las que no tenían un IP potenciado. Tampoco se encontraron diferencias cuando se realizó el análisis considerando la muerte como un evento competitivo. A la luz de estos resultados podemos decir que en nuestros pacientes, no encontramos que el

tipo de pauta, sea o no simplificada, tenga un efecto sobre el riesgo de fracaso virológico. No obstante estos hallazgos no son fácilmente extrapolables, pues el número de pacientes con fracasos virológicos en pautas simplificadas es bajo y el tiempo de seguimiento también (mediana de seguimiento es de 78 semanas), por tanto, no podemos afirmar que estos resultados sean reproducibles en otras condiciones o en otro perfil de pacientes.

Cabe destacar que en nuestro estudio, para este desenlace, la edad y los meses de TAR son protectores, asociándose a menor riesgo de fracaso virológico. Esto puede deberse a la mayor madurez de estos pacientes, que les hace más adherentes y por tanto con menor riesgo de fracaso virológico.

Para el estudio de la eficacia clínica de las diferentes terapias se analizó el efecto de las mismas sobre la progresión clínica y la mortalidad. Se definía progresión clínica a la aparición de alguna enfermedad definitoria de SIDA o cualquier complicación no-SIDA grave durante el seguimiento del paciente.

En nuestros pacientes, la tasa de progresión clínica es baja (6,4%) y fundamentalmente a expensas de la aparición durante el seguimiento de complicaciones asociadas a SIDA. Este hecho puede deberse a que la media de edad de nuestros pacientes es baja, son pacientes jóvenes que tienen menos riesgo por edad y menor tiempo acumulado de TAR, para complicaciones no-SIDA. Por este mismo motivo en nuestro estudio, los meses de TAR se asocian a menor riesgo de progresión clínica al contrario de lo que se esperaría encontrar.

Concretamente, el 56% de los pacientes que progresaron durante el seguimiento, presentaron alguna enfermedad definitoria de SIDA, y entre las complicaciones no asociadas a SIDA, destacan las neoplasias no definitorias de SIDA que se dieron en el 28% de los pacientes que progresaron.

Se confirma igualmente la asociación de factores de riesgo clásicos como la edad, el año de inicio de tratamiento, o el nadir de linfocitos T CD4+ con mayor riesgo de progresión clínica.

Las diferencias en la frecuencia de progresión clínica estando en las diferentes pautas no fueron significativas, aunque nuevamente el número de casos en los grupos de la monoterapia y la triple terapia no eran muy elevados (dos casos en cada grupo), por lo

que habría que estudiar este aspecto en una muestra más numerosa de pacientes para comprobar este hallazgo.

Cuando se analizó el riesgo para presentar progresión clínica en función del tipo de pauta, no se encontraron diferencias significativas ni en el análisis crudo ni en el análisis ajustado por los posibles factores de confusión como la edad, el sexo, tiempo de TAR, o linfocitos T CD4+ nadir. Tampoco se encontraron diferencias entre las distintas pautas cuando se incluyeron las biterapias sin IP potenciado, y tampoco cambiaron los resultados al realizar el análisis considerando la muerte como un desenlace que nos impide valorar la progresión clínica.

Podemos afirmar que en nuestra población, el tipo de pauta no tiene efecto sobre el riesgo de desarrollar progresión clínica, pero nuevamente, este resultado no puede considerarse definitivo, por varios motivos; el tiempo de seguimiento de los pacientes es escaso y los pacientes que presentan complicaciones en los grupos de la mono y biterapia son pocos para poder ser categórico al respecto. Además no podemos olvidar las características basales de los pacientes seleccionados, (jóvenes, con buen control inmunoviroológico de base), por lo que no podemos afirmar que estos resultados sean reproducibles en otras poblaciones de pacientes.

En los pacientes estudiados la tasa de mortalidad fue baja solo un 1,46% (65 casos). No hubo diferencias significativas con respecto a la tasa de mortalidad estando en cada una de las pautas. Tampoco se apreciaron diferencias en la tasa de muerte en función de haber simplificado o no la terapia. No obstante, dado el escaso número de casos en el grupo de la monoterapia (2 pacientes) y la biterapia (1 paciente) es difícil extrapolar los resultados. Llama la atención que los pacientes que murieron estando con monoterapia o biterapia (total de 3 pacientes) llevaban menos tiempo con esa pauta concreta. Se podría pensar que en esos casos la razón de la simplificación podía ser interacciones o comorbilidades que hicieran más deseables pautas de menos fármacos y menor toxicidad.

En el análisis realizado para valorar el efecto de las diferentes terapias sobre la mortalidad se observó que no había un mayor riesgo de mortalidad en función de la pauta empleada tanto si no se incluían las biterapias sin IP como cuando se incluían en el análisis.

En este caso, aunque no se pudo demostrar que ninguna pauta se asocie a mayor riesgo de mortalidad no se puede afirmar categóricamente que esto sea así mantenido en el tiempo, puesto que el seguimiento de estos pacientes es escaso (mediana de 83 semanas) y para valorar el efecto de una pauta sobre la mortalidad, necesitaríamos mayor tiempo de seguimiento.

Se consideraron globalmente las complicaciones clínicas (progresión o mortalidad) y el fracaso virológico para analizar el riesgo para estos desenlaces en función del tipo de pauta utilizada. La frecuencia del desenlace combinado en el total de pacientes analizados fue de 16,8% (729 pacientes) y no hubo diferencias significativas entre las distintas estrategias cuando se analizaba el tipo de pauta que tenía el paciente cuando se producía alguna de las complicaciones antes mencionadas. Si se analizaba la frecuencia de estos eventos en función de haber simplificado o no el TAR, sí se obtuvo una mayor frecuencia en el grupo de la simplificación a biterapia que casi alcanzaba la significación estadística. En este punto puede influir el hecho de que el desenlace combinado descansa en mayor proporción en el fracaso virológico por ser la complicación en la que hay mayor número de casos, y aunque no se encontraron diferencias significativas para el riesgo de fracaso virológico en los modelos ajustados, en la biterapia sí había mayor porcentaje de fracasos sin ser este dato estadísticamente significativo.

En cualquier caso, cuando se analizó el riesgo para el desenlace combinado entre las distintas pautas, no se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos. Por tanto, se puede concluir que en nuestros pacientes no se pudo detectar que el tipo de pauta tenga un efecto sobre el riesgo de desarrollar fracaso virológico, progresión clínica o mayor mortalidad.

A la luz de estos resultados, en nuestro estudio se refleja lo evidenciado en la literatura acerca de las diferentes estrategias de simplificación. En general en pacientes no excesivamente pretratados, jóvenes y con buena situación inmunoviológica, las estrategias de simplificación son seguras y eficaces. No se puede demostrar por tanto que los pacientes en los que se plantean estas estrategias vayan a tener un mayor riesgo de complicaciones clínicas o virológicas, al menos a corto plazo.

No obstante la clave de estos resultados está probablemente en las características de los pacientes seleccionados. También es conocido y está muy bien estudiado que los pacientes que parten de cargas virales mayores a 50 copias/ml, pacientes que no lleven al menos seis meses con supresión viral mantenida, y pacientes con un nadir de linfocitos T CD4+ más bajo, tienen peor respuesta, con tasas de fracaso mucho mayores [141]. Además el hecho de que nuestros pacientes sean jóvenes no excesivamente pretratados y con menor tiempo de seguimiento, hace que la adherencia sea mayor y por tanto los resultados sean mejores.

Otro dato importante es el tiempo de seguimiento de los pacientes. En nuestro estudio la mediana de seguimiento fue de 43 meses, pero la mediana de seguimiento de las pautas de simplificación fueron menores (18 meses) por lo que no se pueden considerar estos resultados definitivos hasta analizar si se mantienen en el tiempo, tanto para la eficacia clínica como para la virológica.

El alto número de pacientes incluido en el estudio constituye otro dato a destacar. Por un lado el elevado número de pacientes que se encuentran en seguimiento en CoRIS, nos ha permitido, a pesar de tener criterios de inclusión de los pacientes muy exigentes, poder contar con una muestra suficiente para poder obtener resultados significativos y con representación real en la práctica clínica habitual. A pesar de ello, el número de pacientes que simplificaron a monoterapias y a terapias duales no fue excesivo con respecto al total de pacientes en seguimiento en CoRIS. Por ello, para poder sacar conclusiones más definitivas con respecto a algunos desenlaces como la mortalidad, o las complicaciones clínicas, sería necesario un mayor número de pacientes.

Este estudio, al estar realizados sobre una cohorte de pacientes a nivel nacional, y ser observacional, nos permite reflejar la práctica y el manejo habitual de los pacientes con infección por VIH en nuestro país. Los resultados son reflejo por tanto, de la práctica clínica diaria, de la "vida real", por lo que tienen un especial valor.

Por este mismo motivo, se pueden extraer conclusiones muy útiles para el manejo clínico diario. En los pacientes en los que se cumplen los criterios predeterminados para ser candidatos a simplificar el TAR, se pueden aplicar estas estrategias con garantías suficientes, también en la práctica habitual, aunque como hemos considerado

previamente, todas estas pautas de simplificación precisan de un mayor tiempo de seguimiento para que los resultados sean consistentes y se puedan generalizar en el día a día.

Por todo esto también se puede afirmar que los hallazgos procedentes de ensayos clínicos se reflejan también en la práctica habitual, y por tanto, el manejo del tratamiento de la infección por VIH se puede ir haciendo cada vez mejor y más tolerable para los pacientes.

Nuestro estudio presenta una serie de dificultades que es necesario tener en cuenta en la interpretación de los resultados. Un aspecto a destacar es que aunque el número de pacientes total es considerable, al haber sido muy estrictos en cuanto a los criterios de inclusión, un importante número de pacientes ha sido excluido. Probablemente este sea uno de los motivos por los que el grupo de pacientes con monoterapia y especialmente con biterapia no era muy numeroso en contraste con el grupo de pacientes que no simplifican el TAR. Este hecho, ha dificultado el análisis, concretamente de algunos desenlaces donde había muy pocos casos y por tanto nos obliga a ser prudentes en la interpretación de los datos, especialmente en lo referente a las complicaciones clínicas y a mortalidad. Sin embargo, creemos que esta estrategia ha sido la idónea, ya que de lo contrario habríamos incluido en el análisis pacientes con una probabilidad más elevada de fracaso clínico y virológico, que en principio, de acuerdo con los datos de la literatura, no son buenos candidatos para las estrategias de simplificación.

Un aspecto difícil de solventar fue la exclusión del análisis de pautas que fueron consideradas probables errores de recogida de la información (biterapias con dos IP o dos análogos y monoterapias no basadas en IP potenciado). Aunque en CoRIS se realizan controles de calidad de los datos periódicamente, existe la posibilidad de que haya errores de información en algunas de las pautas analizadas. De ser así, no obstante, se trataría de un error aleatorio que no debería afectar en mayor medida a ninguno de los grupos analizados, por lo que creemos que este hecho tendría escaso impacto en los resultados obtenidos.

Otra limitación importante es el tiempo de seguimiento de los pacientes. Al ser un seguimiento pequeño (mediana 43 meses en la población analizada y en los pacientes

que simplificaron 18 meses) las conclusiones han de ponerse en el contexto adecuado y es necesario cautela en la extrapolación de los resultados. Nuestro trabajo refleja los resultados de las estrategias de simplificación en la vida real, pero la población analizada no tiene un periodo de seguimiento muy extenso, por lo que creemos que es necesario seguir generando información con estudios a más largo plazo.

Los resultados obtenidos en el estudio nos permiten ser optimistas respecto a la eficacia clínica y virológica de las estrategias de simplificación pero como se ha descrito anteriormente es necesario analizar los desenlaces a más largo plazo. Sería importante repetir este análisis en un periodo de 3-4 años para comprobar si se mantiene la ausencia de diferencias entre las distintas estrategias de tratamiento. En los próximos años, el número de pacientes reclutados en CoRIS será mayor y el tiempo de seguimiento también, y probablemente también lo será el número de sujetos con terapias de simplificación. Por tanto, será de enorme interés replicar este estudio en el futuro.

En este estudio se han analizado fundamentalmente desenlaces clínicos y virológicos, pero resulta interesante estudiar igualmente, si existen diferencias en aspectos como marcadores inflamatorios [142] o el cociente CD4/CD8 [143] entre los diferentes grupos, que nos permitan predecir el desarrollo de complicaciones o eventos no-SIDA y comprender más profundamente la patogenia de la enfermedad. Del mismo modo, resultaría muy informativo un estudio de costes que analizase el impacto económico de las estrategias de simplificación.

En conclusión, en este trabajo hemos comparado en más de 4.000 pacientes incluidos en CoRIS en TAR durante al menos 48 semanas y en supresión virológica la probabilidad de fracaso virológico, progresión clínica o muerte en los pacientes en los que se simplificó el TAR a monoterapias o biterapias, respecto a los que se encontraban en tratamiento triple. No hemos observado diferencias para ninguno de los desenlaces analizados, incluyendo un desenlace combinado de todos ellos. Nuestros datos aportan la experiencia de la mayor cohorte analizada hasta la fecha para este objetivo, reforzando, por primera vez, los datos observados en ensayos clínicos, en un estudio a mayor escala. Por tanto, creemos que nuestro estudio tiene implicaciones clínicas al arrojar nuevos datos sobre la eficacia y seguridad de las estrategias de simplificación en el paciente en TAR.

VI – CONCLUSIONES

- 1- En sujetos en tratamiento antirretroviral durante al menos 48 semanas que han alcanzado la supresión virológica, la simplificación del TAR a monoterapias o biterapias basadas en un IP potenciado no modifica el riesgo de fracaso virológico, de progresión clínica (aparición de complicaciones definitorias de SIDA, infarto de miocardio, ictus, cirrosis, enfermedad renal avanzada o neoplasias no definitorias de SIDA), de muerte por cualquier causa, ni de un desenlace combinado definido por el desarrollo de cualquiera de las complicaciones anteriores.
- 2- En esta población, el uso de cualquier tipo de biterapia, es decir, incluyendo aquellas sin un IP potenciado, no influye en el riesgo de fracaso virológico, progresión clínica, muerte o de un desenlace combinado de los anteriores.
- 3- En CoRIS, las estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral a monoterapias y biterapias basadas en un IP potenciado son frecuentes pero la gran mayoría de los pacientes se mantienen en tratamiento triple indefinidamente. De los pacientes que simplifican, aproximadamente dos tercios lo hacen a monoterapias y un tercio a biterapia.
- 4- La pauta de monoterapia más empleada en CoRIS fue DRV/r, en más de la mitad de los casos, seguida de LPV/r. Entre las biterapias, la más utilizada fue 3TC+ATZ/r, seguida por MVC+DRV/r, ETR+DRV/r y 3TC+LPV/r. Por tanto, las pautas más utilizadas son las más respaldadas por la literatura.
- 5- Los pacientes que en algún momento simplifican a biterapias o monoterapias se caracterizaron por un mayor tiempo de seguimiento en CoRIS y mayor edad que los pacientes que permanecen siempre en triple terapia. Este hecho respalda la seguridad y eficacia de la simplificación del tratamiento antirretroviral como abordaje terapéutico en los pacientes que han alcanzado la supresión virológica.

- 6- En nuestro trabajo, hemos encontrado que los desenlaces de fracaso virológico, progresión clínica y muerte se asocian a factores ya ampliamente identificados en la literatura como edad, nadir de linfocitos T CD4+, año de inicio de tratamiento antirretroviral o tiempo acumulado de tratamiento.

VII - BIBLIOGRAFÍA

- 1 Unaid. *GLOBAL REPORT: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013*. ; 2013. doi:JC2502/1/E
- 2 Centro Nacional de Epidemiologia. Vigilancia epidemiológica del VIH/Sida en España. *Dir Gen Salud Pública* 2014; :1–33.
- 3 Markham PD, Shaw GM, Salahuddin SZ, Hahn B, Sarngadharan MG, Gallo RC. Etiology of AIDS: biological and biochemical characteristics of HTLV-III. *Adv Exp Med Biol* 1985; **187**:13–34.
- 4 Sarin PS, Gallo RC. Human T-lymphotropic retroviruses in adult T-cell leukemia-lymphoma and acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Immunol* 1984; **4**:415–23.
- 5 Gayle HD, Hill GL. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. *Clin Microbiol Rev* 2001; **14**:327–35.
- 6 Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; **338**:853–60.
- 7 Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013; **6736**:1–9.
- 8 Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, Owen SM, Whitmore S, Hall HI. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; **63**:1–10.
- 9 Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker L-G, Lawn SD. Tuberculosis Incidence Rates during 8 Years of Follow-Up of an Antiretroviral Treatment Cohort in South Africa: Comparison with Rates in the Community. *PLoS One* 2012; **7**:e34156.
- 10 Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, Casado JL, Moreno A, Royuela A, *et al.* Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One* 2014; **9**:e85798.
- 11 Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011; **62**:141–155.
- 12 Neuhaus J, Jacobs DR, Baker J V, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, *et al.* Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010; **201**:1788–95.

- 13 Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, *et al.* Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis* 2011; **203**:780–90.
- 14 Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, *et al.* Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA* 2012; **308**:379–86.
- 15 Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol* 2013; **21**:6–13.
- 16 Burgener A, McGowan I, Klatt NR. HIV and mucosal barrier interactions: consequences for transmission and pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 2015; **36**:22–30.
- 17 Vázquez-Castellanos JF, Serrano-Villar S, Latorre A, Artacho A, Ferrús ML, Madrid N, *et al.* Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. *Mucosal Immunol* 2015; **8**:760–72.
- 18 Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, *et al.* Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; **26**:867–75.
- 19 Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, *et al.* Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; **5**:e203.
- 20 Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, *et al.* Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients. *Aids* 2013; **27**:181–189.
- 21 Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, *et al.* HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog* 2014; **10**:e1004078.
- 22 Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2013; **26**:17–25.
- 23 Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O, *et al.* Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med* 2013; **10**:e1001418.
- 24 Soriano V, González-Lahoz J. *Manual del SIDA.* ; 2011.
- 25 Siliciano JD. A long-term latent reservoir for HIV-1: discovery and clinical implications. *J Antimicrob Chemother* 2004; **54**:6–9.

- 26 Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, *et al.* Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med* 2003; **9**:727–8.
- 27 Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 2003; **9**:853–60.
- 28 Cilliers T, Nhlapo J, Coetzer M, Orlovic D, Ketas T, Olson WC, *et al.* The CCR5 and CXCR4 coreceptors are both used by human immunodeficiency virus type 1 primary isolates from subtype C. *J Virol* 2003; **77**:4449–56.
- 29 Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, *et al.* HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; **381**:667–73.
- 30 Moore JP, Trkola A, Dragic T. Co-receptors for HIV-1 entry. *Curr Opin Immunol* 1997; **9**:551–62.
- 31 Briz V, Poveda E, Soriano V. [HIV entry into the cells--mechanisms and therapeutic possibilities]. *Med Clin (Barc)* 2006; **126**:341–8.
- 32 Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov* 2005; **4**:236–48.
- 33 Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH, Haase CP, Copeland WC, Bienstock RJ, *et al.* Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis. *AIDS* 2006; **20**:675–84.
- 34 Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; **354**:1112–5.
- 35 Schackman BR, Scott CA, Walensky RP, Losina E, Freedberg KA, Sax PE. The cost-effectiveness of HLA-B*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS* 2008; **22**:2025–33.
- 36 Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M, Boccara F. Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010; **7**:127–33.
- 37 Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, *et al.* Abacavir use and cardiovascular disease events. *AIDS* 2011; **25**:1993–2004.
- 38 Calza L. Renal Toxicity Associated With Antiretroviral Therapy. *HIV Clin Trials* 2012; **13**:189–211.
- 39 Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010; **24**:1667–78.

- 40 Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012; **26**:825–31.
- 41 Keane NM, Pavlos RK, McKinnon E, Lucas A, Rive C, Blyth CC, *et al.* HLA Class I restricted CD8+ and Class II restricted CD4+ T cells are implicated in the pathogenesis of nevirapine hypersensitivity. *AIDS* Published Online First: 6 June 2014. doi:10.1097/QAD.0000000000000345
- 42 Behrens G, Rijnders B, Nelson M, Orkin C, Cohen C, Mills A, *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA $\leq 100,000$ copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. *AIDS Patient Care STDS* 2014; **28**:168–75.
- 43 Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, *et al.* Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013; **208**:32–9.
- 44 Boesecke C, Cooper DA. Toxicity of HIV protease inhibitors: clinical considerations. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; **3**:653–9.
- 45 Shafran SD, Mashinter LD, Roberts SE. The effect of low-dose ritonavir monotherapy on fasting serum lipid concentrations. *HIV Med* 2005; **6**:421–5.
- 46 Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy J-F, *et al.* Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; **36**:1011–9.
- 47 Wohl DA, McComsey G, Tebas P, Brown TT, Glesby MJ, Reeds D, *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006; **43**:645–53.
- 48 Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **53**:323–32.
- 49 Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, *et al.* Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013; **14**:49–59.
- 50 Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, *et al.* Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **63**:77–85.

- 51 Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, *et al.* Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **374**:796–806.
- 52 Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, Dejesus E, *et al.* A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **65**:e118–20.
- 53 Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina J-M, Gathe J, Ramanathan S, *et al.* A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **62**:483–6.
- 54 Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, *et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; **369**:1807–18.
- 55 Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; **383**:2222–31.
- 56 Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**:927–35.
- 57 Cooper DA, Heera J, Ive P, Botes M, Dejesus E, Burnside R, *et al.* Efficacy and safety of maraviroc vs. efavirenz in treatment-naïve patients with HIV-1: 5-year findings. *AIDS* 2014; **28**:717–25.
- 58 Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, Fätkenheuer G, Nelson M, Heera J, *et al.* Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**:558–64.
- 59 Kitchen CM, Nuño M, Kitchen SG, Krogstad P. Enfuvirtide antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Ther Clin Risk Manag* 2008; **4**:433–9.
- 60 Reynes J, Arastéh K, Clotet B, Cohen C, Cooper DA, Delfraissy J-F, *et al.* TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS* 2007; **21**:533–43.

- 61 Clotet B, Bellos N, Molina J-M, Cooper D, Goffard J-C, Lazzarin A, *et al.* Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet (London, England)* 2007; **369**:1169–78.
- 62 Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, *et al.* Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSista. *Lancet (London, England)* 2006; **368**:466–75.
- 63 Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). *Gob España Minist Sanidad, Serv Soc e Igual* Published Online First: 2015. doi:10.1016/j.eimc.2014.02.019
- 64 Asboe D, Aitken C, Boffito M, Booth C, Cane P, Fakoya A, *et al.* British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med* 2012; **13**:1–44.
- 65 Kieffer TL, Finucane MM, Nettles RE, Quinn TC, Broman KW, Ray SC, *et al.* Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *J Infect Dis* 2004; **189**:1452–1465.
- 66 Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Vispo E, *et al.* Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**:699–704.
- 67 Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, *et al.* Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; **360**:1815–26.
- 68 INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; :1–13.
- 69 WHO | Treat all people living with HIV, offer antiretrovirals as additional prevention choice for people at “substantial” risk. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/en/> (accessed 26 Oct2015).
- 70 Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, *et al.* Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008; **197**:1145–55.
- 71 Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, *et al.* Clinical progression of hepatitis C virus-related

- chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007; **46**:622–630.
- 72 Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, *et al.* Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014; **312**:410–25.
 - 73 Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, *et al.* Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS* 2008; **22**:75–82.
 - 74 Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, *et al.* Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; **21**:743–52.
 - 75 Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, *et al.* Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002–2009. *AIDS* 2013; **27**:803–13.
 - 76 Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, *et al.* Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med* 2010; **11**:104–13.
 - 77 Tapper ML, Flexner C, Eron JJ, Molina J-M. Simplifying antiretroviral therapy. *AIDS Read* 2004; **14**:355–60, 367–71.
 - 78 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; **23**:1296–310.
 - 79 Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; **36**:808–16.
 - 80 Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010; **24**:2835–40.
 - 81 Parienti J-J, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; **48**:484–8.
 - 82 Nachega JB, Parienti J-J, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, *et al.* Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV

- infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; **58**:1297–307.
- 83 Delfraissy J-F, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard P-M, *et al.* Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS* 2008; **22**:385–93.
 - 84 Arribas J, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, Hill A HM. Efficacy of PI monotherapy versus triple therapy for 1964 patients in 10 randomised trials. *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:19788.
 - 85 Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, *et al.* Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **40**:280–7.
 - 86 Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Elias MJ, *et al.* Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008; **22**:F1–F9.
 - 87 Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, *et al.* Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **51**:147–52.
 - 88 Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd L-A, *et al.* Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010; **24**:2347–54.
 - 89 Du Pasquier R a, Jilek S, Kalubi M, Yerly S, Fux C a, Gutmann C, *et al.* Marked increase of the astrocytic marker S100B in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients on LPV/r-monotherapy. *AIDS* 2013; **27**:203–10.
 - 90 Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, *et al.* Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther* 2009; **14**:195–201.
 - 91 Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, Fletcher C V, Margolis DM, Thal GD, *et al.* Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA* 2006; **296**:806–14.
 - 92 Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med* 2012; **13**:398–405.

- 93 Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, *et al.* Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011; **6**:e22003.
- 94 Perez-Valero I, Bayon C, Cambron I, Gonzalez A, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy and the CNS: peace of mind? *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**:1954–62.
- 95 Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Monge S, Montes-Ramírez ML, Bayón C, *et al.* A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with one or three antiretrovirals. *Clin Infect Dis* Published Online First: 11 August 2014. doi:10.1093/cid/ciu640
- 96 Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, *et al.* Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2015; **2**:e417–e426.
- 97 Achhra AC, Boyd MA. Antiretroviral regimens sparing agents from the nucleoside(tide) reverse transcriptase inhibitor class: a review of the recent literature. *AIDS Res Ther* 2013; **10**:33.
- 98 Panel D, Panel D, Guidelines A, Guidelines A, Group W, Group W, *et al.* Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. *Management* 2008; :1–139.
- 99 European AIDS Clinical Society (EACS). Guías clínicas. Published Online First: 2014.file:///E:/guidlines-7.1-spanish.pdf
- 100 Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). *Gob España Minist Sanidad, Serv Soc e Igual* Published Online First: 2015. doi:10.1016/j.eimc.2014.02.019
- 101 Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, *et al.* Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014; **312**:410–25.
- 102 Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, *et al.* Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/ emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results. *HIV Clin Trials*; **12**:255–67.
- 103 Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, *et al.* Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; **29**:256–65.

- 104 Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina J-M, McDonald C, Raffi F, *et al.* A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials*; **13**:119–30.
- 105 Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, *et al.* Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011; **25**:2113–22.
- 106 Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina J-M, George EC, Antinori A, *et al.* Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014; **384**:1942–1951.
- 107 Mills A, Mildvan D, Podzamczar D, Fätkenheuer G, Leal M, Than S, *et al.* Maraviroc once-daily nucleoside analog-sparing regimen in treatment-naïve patients: randomized, open-label pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **62**:164–70.
- 108 Nozza S, Galli L, Antinori A, Chiappetta S, Mazzotta F, Zaccarelli M, *et al.* Maraviroc 150 mg daily plus lopinavir/ritonavir, a nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for HIV-infected naïve patients: 48-week final results of VEMAN study. *Clin Microbiol Infect* 2015; **21**:510.e1–510.e9.
- 109 Stellbrink H, Pulik P, Szlavik J. Maraviroc (MVC) dosed once daily with darunavir/ritonavir (DRV/r) in a 2 drug-regimen compared to emtricitabine/tenofovir (TDF/FTC) with DRV/r; 48 week results from MODERN (Study A4001095).
- 110 Negredo E, Miró O, Rodríguez-Santiago B, Garrabou G, Estany C, Masabeu A, *et al.* Improvement of mitochondrial toxicity in patients receiving a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-sparing strategy: results from the Multicenter Study with Nevirapine and Kaletra (MULTINEKA). *Clin Infect Dis* 2009; **49**:892–900.
- 111 Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, *et al.* A Switch in Therapy to a Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Combination of Lopinavir/Ritonavir and Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients: A Pilot Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety Profile: The KITE Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; **28**:1196–1206.
- 112 Calin R, Paris L, Simon A, Peytavin G, Wirlden M, Schneider L, *et al.* Dual raltegravir/etravirine combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2012; **17**:1601–4.
- 113 Burgos J, Crespo M, Falcó V, Curran A, Navarro J, Imaz A, *et al.* Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in

- treatment-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**:2479–86.
- 114 Andrade R, Villarreal-Williams E, Mall M. A pilot study: lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3YC) as dual agents in antiretroviral (ARV) naive, HIV-infected subjects (the LOREDA study).
 - 115 Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, *et al.* Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomise. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**:572–80.
 - 116 Casado JL, de la Calle C, del Palacio M, Perez-Eliás MJ, Moreno A, Moreno S. Short communication: lamivudine plus a boosted-protease inhibitor as simplification strategy in HIV-infected patients: proof of concept. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; **29**:588–91.
 - 117 Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafigli M, Ciccarelli N, Farina S, Sidella L, *et al.* Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir an. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**:1364–72.
 - 118 Mondì A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D'Avino A, Borghetti A, *et al.* Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**:1843–1849.
 - 119 Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Quiros-Roldan E, Latini A, Vullo V, Antinori A, *et al.* Simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in virologically suppressed HIV-infected patients: 24-weeks interim analysis from ATLAS-M trial. *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:19808.
 - 120 Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, *et al.* Dual treatment with atazanavir–ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir–ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**:775–84.
 - 121 Arribas JR, Girard P-M, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, *et al.* Dual treatment with lopinavir–ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir–ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a random. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**:785–92.
 - 122 Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, Labarga P, García F, Alejos-Ferreras B, *et al.* The Cohort of the Spanish HIV Research Network (CoRIS) and its

- associated biobank; organizational issues, main findings and losses to follow-up. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; **29**:645–53.
- 123 Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczar D, Rubio R, *et al.* Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; **25**:23–31.
 - 124 Zaccarelli M, Fabbiani M, Pinnetti C, Borghi V, Giannetti A, Sterrantino G, *et al.* Switching to boosted protease inhibitor plus a second antiretroviral drug (dual therapy) for treatment simplification: a multicenter analysis. *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:19802.
 - 125 Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, *et al.* Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS* 2010; **24**:2365–74.
 - 126 Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010; **24**:2835–40.
 - 127 Parienti J-J, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; **48**:484–8.
 - 128 Achhra AC, Boyd MA. Antiretroviral regimens sparing agents from the nucleoside(tide) reverse transcriptase inhibitor class: a review of the recent literature. *AIDS Res Ther* 2013; **10**:33.
 - 129 Campo RE, Da Silva BA, Cotte L, Gathe JC, Gazzard B, Hicks CB, *et al.* Predictors of loss of virologic response in subjects who simplified to lopinavir/ritonavir monotherapy from lopinavir/ritonavir plus zidovudine/lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; **25**:269–75.
 - 130 Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, *et al.* Dual treatment with atazanavir–ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir–ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**:775–84.
 - 131 Arribas JR, Girard P-M, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, *et al.* Dual treatment with lopinavir–ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir–ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a random. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**:785–92.
 - 132 Macías J, Recio E, Márquez M, García C, Jiménez P, Merino D, *et al.* Efficacy and safety of once-daily maraviroc plus ritonavir-boosted darunavir in pretreated HIV-infected patients in a real-life setting. *HIV Med* 2014; **15**:417–24.

- 133 Rossetti B, Gagliardini R, Meini G, G S, Colangeli V. Switch to Maraviroc (MVC) + darunavir/ritonavir in virologically suppressed patients with R5-tropic virus is associated with an excess of virological failures: 48 weeks results of the GUSTA study. 2015.
- 134 Sterrantino G, Zaccarelli M, Di Biagio A, Rosi A, Bruzzone B, Cicconi P, *et al.* Darunavir-based dual therapy in HIV experienced patients. *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:19782.
- 135 Bernardino JJ, Zamora FX, Valencia E, Moreno V, Vergas J, Tellez MJ, *et al.* Efficacy of a dual therapy based on darunavir/ritonavir and etravirine in ART-experienced patients. *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:19787.
- 136 Portilla J, Arazo P, Crusells J, Pérez-Martínez L, Martínez-Madrid O, Boix V, *et al.* Dual therapy with darunavir/r plus etravirine is safe and effective as switching therapy in antiretroviral experienced HIV-patients. The BITER Study. *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:19803.
- 137 Gazzola L, Cicconi P, Ripamonti D, Di Filippo E, Gustinetti G, Di Biagio A, *et al.* Efficacy and safety of darunavir/ritonavir plus etravirine dual regimen in antiretroviral therapy-experienced patients: a multicenter clinical experience. *HIV Clin Trials*; **15**:140–50.
- 138 Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabié A, Meynard JL, *et al.* Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**:691–5.
- 139 Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin M-A, Soulie C, Fourati S, Wirden M, *et al.* Similar evolution of cellular HIV-1 DNA level in darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in MONOI-ANRS136 trial over 96 weeks. *PLoS One* 2012; **7**:e41390.
- 140 Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin M-A, Peytavin G, Sayon S, Morand-Joubert L, *et al.* Resistant minority species are rarely observed in patients on darunavir/ritonavir monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**:1470–4.
- 141 Pérez-Valero I, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy. *Curr Opin Infect Dis* 2011; **24**:7–11.
- 142 Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG. Immune activation and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection. *Immunol Rev* 2013; **254**:326–42.
- 143 Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, *et al.* HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog* 2014; **10**:e1004078.

